

**DIE WIRKUNG VON PROPANIDID AUF DAS
WEISSE BLUTBILD IN ABHÄNGIGKEIT
VON DER INJEKTIONSGESCHWINDIGKEIT**

Leona Niedermeier

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0077

AUS DER ANÄSTHESIEABTEILUNG
(Leiter: Prof. Dr. A. DOENICKE)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. F. HOLLE)

DIE WIRKUNG VON PROPANIDID AUF DAS
WEISSE BLUTBILD IN ABHÄNGIGKEIT
VON DER INJEKTIONSGESCHWINDIGKEIT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leona Niedermeier

aus München

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. DOENICKE

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. HOLLE

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15. April 1975



INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODIK	3
2.1	Pharmaka	3
2.2	Reagenzien	3
2.3	Probanden	4
2.4	Versuchsplan	4
2.5	Versuchsablauf	5
2.6	Versuchsauswertung	6
3.	ERGEBNISSE	8
3.1	Gesamtleukozyten	8
3.2	Segmentkernige	12
3.3	Eosinophile Granulozyten	16
3.4	Basophile Granulozyten	20
3.5	Lymphozyten	24
3.6	Monozyten	28
3.7	Atropin	31
4.	DISKUSSION	32
4.1	Veränderungen nach Propanidid	32
4.1.1	Gesamtleukozyten	32
4.1.2	Segmentkernige	34
4.1.3	Eosinophile	35
4.1.4	Basophile	37
4.1.5	Lymphozyten	40
4.1.6	Monozyten	41
4.1.7	Die Zellarten im Überblick	42
4.2	Veränderungen nach Atropin, Biseco und Humanalbumin	42
5.	ZUSAMMENFASSUNG	44
6.	LITERATURVERZEICHNIS	45

1. EINLEITUNG

Jede Narkose muß drei Grundbedingungen erfüllen: Schmerzfreiheit, Bewußtseinsverlust und Muskelentspannung. Infolge der ständig steigenden Zahl von kurzdauernden Eingriffen ist immer wieder der Bedarf aufgetreten, neben der Vollnarkose ein Narkotikum mit möglichst kurzer postnarkotischer Phase zu verwenden. Das gilt insbesondere für alle chirurgischen Eingriffe, die nicht länger als zehn Minuten dauern und keinen weiteren Klinikaufenthalt erfordern.

Die ursprünglich für Kurznarkosen verwendeten "ultrakurz" wirkenden Thiobarbiturate gelten nicht als Kurznarkotika, weil deren kurze Wirkungsdauer zum Teil darauf beruht, daß sie vorübergehend im Fettgewebe abgelagert werden; nach 10-12 Stunden gelangen sie wieder in den Kreislauf und damit verursachen sie eine verminderte Reaktionsfähigkeit (1).

Ein Kurznarkotikum soll folgende Forderungen erfüllen:

- schneller Wirkungseintritt
- ausreichend tiefe Narkose
- rascher Abbau, damit schnelles Erwachen und baldiger Eintritt der Geh- und Straßenfähigkeit.

Als echtes Kurznarkotikum kann man Propanidid bezeichnen, das folgende Vorteile besitzt: schneller Narkoseeintritt, rascher Abbau durch Gewebsesterasen zu narkotisch unwirksamen Metaboliten, flüchtige Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz ohne Abnahme des Herzzeitvolumens, kurze Atemdepression, die in der Regel keine künstliche Beatmung erfordert (4, 33). Mit Propanidid wird eine tiefe Narkose erzielt, die selbst sehr schmerzhaft kurzdauernde Eingriffe ermöglicht, kein Auftreten von Gefäßwandschädigungen, baldiges Erwachen der Patienten, rasches Erreichen der Straßenfähigkeit, und die Propanidid-Narkose kann mit jedem anderen Narkosemittel weitergeführt werden (1).

In Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit tritt die Narkose 10-40 Sekunden nach Injektionsbeginn ein, und 5-8 Minuten nach Beginn der Narkoseeinleitung sind die Patienten ansprechbar, nach 10-20 Minuten können sie wieder selbständig gehen und nach

2 Stdn. ist bei ihnen volle Reaktionsfähigkeit und sensomotorische Anpassungsfähigkeit festzustellen (36).

Die allgemeinen Indikationen für Propanidid-Narkosen sind Inzisionen, kurze Probe-exzisionen, Punktionen, Wundversorgung und -revisionen.

Zu den speziellen Indikationen zählen Eingriffe in der Mund- und Rachenhöhle, Zahn-extraktionen, Reposition von Frakturen und Luxationen, Kurretagen, Bronchoskopien, Rektoskopien, Zystoskopien und eine ganze Reihe weiterer diagnostischer und spezieller Eingriffe. Das bildet aber nur einen geringen Ausschnitt aus dem möglichen Indikations-feld, das Propanidid zusteht.

Bei richtiger Narkoseführung treten bei Propanidid-Applikation nur vereinzelt schwere Komplikationen auf. Es sind einige Fälle von "Versagern" bekannt. Überwiegend hat es sich um Patienten gehandelt, die nach Alkoholgenuß zur Narkose kamen, oder um chroni-sche Alkoholiker, bei denen wegen Alkoholgenuß die Leberenzymaktivitäten höher waren (36). Es wurden auch Komplikationen wie mehr oder minder ausgeprägtes Erythem, Hypotension auf Grund allergischen bzw. anaphylaktoiden Geschehens bekannt, sowie einige massive Kreislaufreaktionen, die durch Histaminfreisetzung verursacht wurden (11, 17, 22).

Die Narkosezwischenfälle gaben Anlaß zu Untersuchungen, die in der vorliegenden Arbeit beschrieben werden. Besondere Aufmerksamkeit ist der Änderung der basophilen Leukozyten in Zusammenhang mit Histaminausschüttung nach Applikation von Propanidid gewidmet.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Pharmaka

a) Epontol^R (Bayer, Leverkusen), ein barbitursäurefreies Kurznarkotikum. Als Wirkstoff dient Propanidid = 3-Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carbamoyl-methoxy)phenyllessigsäure-n-propylester. Propanidid ist nicht wasserlöslich und wird daher durch einen relativ hochkonzentrierten Lösungsvermittler, Cremophor EL^R, in Lösung gehalten. Cremophor EL^R ist chemisch ein äthyliertes Rizinusöl, es enthält als Hauptbestandteil (80-85%) das Triglycerid der Rizinolsäure. Für eine Ultrakurznaarkose werden bei Erwachsenen in 2,5-5%-Lösung des Wirkstoffes 0,5 g Propanid intravenös gegeben. Propanidid wird in wenigen Minuten zu einer nicht narkotisch wirksamen Verbindung durch einfache Ester-spaltung abgebaut und verhältnismäßig rasch über die Niere ausgeschieden (9).

b) Atropinum sulfuricum 0,0005 g (Delta Pharma) zur Prämedikation.

c) Biseco^R - Biotest-Serum mit einem Proteingehalt von 5% (50g/l), davon Albumin 64% (32g/l) und Globuline 36% (189g/l). Außerdem sind enthalten:

Na ⁺	157,0 mval/l	(3,6g/l)
K ⁺	3,9 mval/l	(0,15g/l)
Ca ⁺⁺	4,1 mval/l	(0,16g/l)
Mg ⁺⁺	2,0 mval/l	(0,005g/l)
Cl ⁻	100 mval/l	(3,5g/l)

d) Humanalbumin 5% in 5% Glukoselösung, salzarm und isoton.

2.2 Reagenzien

a) Türks Lösung (Merk) zur Leukozytenzählung:

Acid. acet. glaciale 96%	1,0
1%ige wässrige Gentianaviolettflösung	1,0
Aqua dest. ad	100,0

b) Äthanol zum Fixieren der Blutausschläge.

c) Wrights Eosin-Methylenblau-Lösung (Merk) zur Bestimmung des Differentialblutbildes.

2.3 Probanden

Die Kurznarkose wurde an 25 Studenten männlichen Geschlechts im Alter von 19 bis 32 Jahren durchgeführt, die sich freiwillig zur Verfügung stellten. Die Versuchspersonen waren anamnestisch gesund, ohne allergische Reaktionen und Hepatitis in ihrer Vorgeschichte und mit einem Gewicht von 62-100 kg. Die Probanden mußten mindestens seit 7 Stdn. vor Versuchsbeginn nüchtern sein.

Jede Versuchsperson wurde über den Charakter des Experiments rechtzeitig aufgeklärt.

2.4 Versuchsplan

Die Versuchspersonen wurden, je nach Injektionsgeschwindigkeit des Narkotikums, in drei Gruppen von jeweils acht Studenten eingeteilt. Die Probanden, die sich in der Gruppe befanden, bei der Propanidid mit der Geschwindigkeit 10 und 60 sec appliziert wurde, waren mit Ausnahme dreier Personen identisch. Zwischen beiden Applikationen des Kurznarkotikums lag ein Zeitraum von drei Wochen. Die dritte Gruppe mit der Injektionsdauer 100 sec setzte sich aus anderen Probanden zusammen.

Um eventuelle Blutbildänderungen festzustellen, bildeten wir drei Kontrollgruppen: Eine Gruppe mit drei Probanden erhielt Biseco, eine weitere Gruppe mit drei Probanden erhielt Humanalbumin.

Alle Versuche wurden im gleichen Raum, unter gleichen äußeren Bedingungen durchgeführt. Die Probanden sollten am Tag vorher nicht einer außergewöhnlichen Situation ausgesetzt gewesen sein, und sie sollten ausgeruht sein; einerseits um sich damit vor eventuellen ungünstigen Folgen des Kurznarkotikums zu bewahren, andererseits um zur Gewinnung zuverlässiger Ergebnisse beizutragen.

Zusammenstellung der durchgeführten Versuche:

Gruppe	VPn	Inj. zeit	Injektion
A	8	10 sec	5 mg/kg KG Propanidid
B	8	60 sec	5 mg/kg KG Propanidid
C	8	100 sec	5 mg/kg KG Propanidid
D	3	2 min	40 ml Biseco
E	3	2 min	40 ml Humanalbumin

Prämedikation: 0,5 mg = 1 ml Atropin 15 min vor der Injektion von Propanidid (Biseco, Humanalbumin)

2.5 Versuchsablauf

Die Narkosen wurden in einem ruhigen abgedunkelten Raum in der Zeit von 7 bis etwa 10 Uhr morgens durchgeführt. Nach bequemer Lagerung des Probanden auf einem Untersuchungsbett wurden ihm EEG-, EKG- und Okulogrammelektroden angelegt. Nach Befestigen einer Manschette am linken Oberarm zur Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, wurden in die rechte und linke Armbeuge je eine Braunüle in die vena mediana cubiti gelegt, wobei die linke zur Injektion der Pharmaka, die rechte zur Abnahme des Blutes für die Bestimmung des Propanididspiegels und der Cholinesterase-Aktivität, sowie für die Leukozyten-Zählung und Auszählung des Differentialblutbildes diente. An den Fingern der rechten Hand wurde Kapillarblut zur Analyse der Blutgase nach Astrup gewonnen.

Zu Beginn wurden über 10 min Ruhe-EEG, -EKG und -Okulogramm angefertigt. Für obengenannte Zwecke wurden etwa 20 ml Blut entnommen und für das Differentialblutbild zwei Blutausrichthe aus dem venösen Blut gemacht. Hiermit gewonnene Blutmeßwerte dienten als Kontrollwerte und sind als Leerwerte (LW) angegeben.

Als Prämedikation wurde nur 1 ml Atropinsulfat = 0,5 mg verabreicht, um evtl. gefährliche vagale Reflexe und Speichelsekretion bei den Probanden zu verhindern. Nach 15minütigem Intervall folgte unter Stoppuhrkontrolle die Injektion von 5 mg/kg KG Propanidid in die linke vena mediana cubiti. Die Blutabnahmen zur Bestimmung der Anzahl der Gesamtleukozyten und zur Anfertigung der Blutausrichthe erfolgten in der 3., 6., 10., 15., 20. und 30. min nach Injektion von Propanidid. Die Konzentration des Narkotikums blieb während der ganzen Versuchsreihe stets konstant. Nach jeder Blutentnahme wurde die Braunüle mit physiologischer Kochsalzlösung durchgespritzt, um ihre Verstopfung zu verhindern. Die nachfolgenden etwa 2 ml Blut wurden knapp vor dem nächsten Entnahmezeitpunkt abgenommen und nicht weiter berücksichtigt, so daß keine Blutverdünnung und damit falsche Ergebnisse entstanden.

Bei fünf Patienten wurden noch zusätzlich Blutentnahmen 10 und 15 min nach Prämedikation von Atropin, also vor der Injektion von Propanidid, durchgeführt.

Bei den Gruppen D und E erhielten die Probanden statt Propanidid 40 ml Biseco oder 40 ml Humanalbumin.

Zu jeweils festgesetzten Zeitpunkten wurden während des Versuches Blutdruck, Pulsfrequenz, EEG und EKG kontrolliert, was in anderen Dissertationsarbeiten beschrieben ist.

2.6 Versuchsauswertung

2.6.1 Leukozytenzählung

Sofort im Anschluß an die Blutentnahmen zu den einzelnen Zeitpunkten erfolgte die Zählung der Gesamtleukozyten.

Prinzip: Die Türk'sche Lösung macht die roten Blutkörperchen unsichtbar, Gentianaviolett färbt die Kerne der Leukozyten und macht sie besser sichtbar (2).

Durchführung: In die Leukozytenpipette wurde venöses Blut bis zur Marke 0,5 aufgezogen und Türks Lösung bis zur Marke 11 angesaugt. Nach kräftigem Schütteln der Pipette erfolgte die Zählung der Leukozyten in einer Neubauer-Zählkammer. Die Neubauer-Zählkammer ist eine dicke Glasplatte, die in vier gleichgroße Quadrate aufgeteilt ist. Jedes der vier großen Quadrate besteht aus 16 kleinen Kammern, die eine Tiefe von 0,1 mm haben. Die Kammern werden mit dem Blut aus der Zählpipette beschickt, wobei auf die feste Haftung des Deckglases zu achten ist (Newton'sche Ringe).

Tiefe der Kammer:	1/10 mm		Rauminhalt: 1/160 mm
Seitenlänge:	1/4 mm		
Flächeninhalt:	1/16 mm		

Die Leukozyten werden stets pro mm^3 ermittelt:

Formel:
$$\frac{\text{gefundene Zahl} \times 160 \times \text{Verdünnung (20)}}{\text{Anzahl der ausgezählten Kammern}}$$

2.6.2 Bestimmung der Differentialblutbildveränderungen

Zu den gleichen Zeitpunkten wie bei den Gesamtleukozyten wurden von den Blutabnahmen zwei Ausstriche angefertigt und nach dem Wright'schen Schnellfärbeverfahren gefärbt.

Durchführung: Die luftgetrockneten Blutausstriche wurden 1 min lang mit Äthanol fixiert, dann der Rest abgegossen und trocknen gelassen. Zum Färben wurde auf die Präparate 1 min lang 1 ml unverdünnter Wright-Lösung einwirken gelassen. Daraufhin Zugabe von 1 ml neutralem aqua dest. Nach 3 min wurde die Farblösung abgegossen und das Präparat mit neutralem aqua dest. gründlich abgespült und in der Luft trocknen gelassen.

Prinzip: Die Kernsubstanzen färben sich rotviolett, eosinophile Granula leuchtend rot

bis braunrot, basophile Granula dunkelviolett bis schwarz, neutrophile Granula hellviolett, Protoplasma der Lymphozyten hellblau und Monozytenplasma graublau.

Die Blutdifferenzierung erfolgte durch Ausdifferenzieren nach der allgemein gebräuchlichen Schilling'schen Methode mit Öl-Immersion bei Gesamtvergrößerung 800 von je 500 Zellen pro Ausstrich, so daß pro Zeitpunkt insgesamt 1000 Zellen vorlagen. Um genauen Aufschluß über die Zusammensetzung der Leukozyten zu erhalten, wurden die gezählten Werte der weißen Reihe: Segmentkernige, basophile Leukozyten, Eosinophile, Lymphozyten und Monozyten auf die Zahl der Gesamtleukozyten im betreffenden Zeitpunkt bezogen, so daß man die errechnete absolute Anzahl der Zellen pro mm^3 erhielt.

2.6.3 Statistische Berechnung

Berechnung des Mittelwertes:

Aus den absoluten Werten der einzelnen Blutvariablen aller Versuchspersonen zu jeweils angegebenen Zeitpunkten wird der Mittelwert errechnet.

Berechnung der Mittelwertabweichung:

Die Formel, nach welcher der in den Tabellen und Kurven angegebene mittlere Fehler berechnet wurde, lautet:

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_n - \bar{x})^2}{n(n-1)}}$$

wobei: s = Mittelwertabweichung

ϵ = einzelne absolute Werte jeweils in der gleichen Gruppe

$\bar{x}$ = Mittelwert

n = Zahl der VPn

Berechnung der Signifikanz:

Durch den Student-t-Test für die Differenz zweier Mittelwerte aus verbundenen Stichproben kann die Signifikanz errechnet werden. Es wird eine Testgröße T ermittelt, die eine student'sche t-Verteilung mit N-1 Freiheitsgraden hat. Gegeben sind die Meßwerte von 2 paarweise verbundenen Stichproben vom Umfang N. Für die Testgröße T gilt die folgende Formel:

$$T = \frac{d}{s_d} \sqrt{N-1}$$

wobei: d = Differenz der Mittelwerte der beiden Meßreihen

S_d = Standardabweichung der Differenz dieser Reihen

N = Umfang der Stichproben

Wegen der geringen Anzahl der Versuchspersonen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit im Hinblick auf die Zufallsvariablen von 5% zugelassen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist aus den entsprechenden Tafeln der t-Verteilung abzulesen. Bei $p < 0,05$ liegt eine Signifikanz auf einem Niveau von 5%, bei $p < 0,01$ auf einem Niveau von 1% Irrtumswahrscheinlichkeit vor.

3. ERGEBNISSE

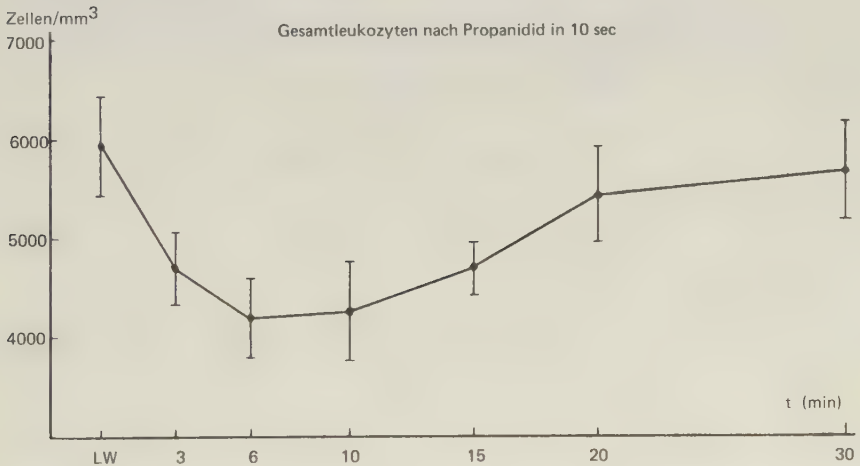
3.1 Gesamtleukozyten

Anzahl der Gesamtleukozyten/mm³ $\pm s$

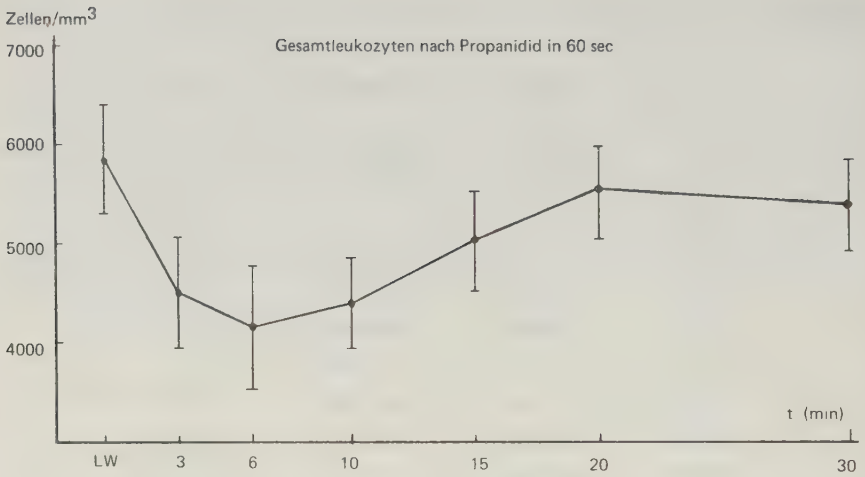
Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	5925 ± 502	5850 ± 565	5975 ± 434	4100 ± 100	6566 ± 328
3	4712 ± 359	4512 ± 562	4950 ± 362	3533 ± 145	6266 ± 176
6	4212 ± 393	4162 ± 630	4362 ± 251	3300 ± 115	6200 ± 252
10	4262 ± 497	4412 ± 451	5025 ± 451	3800 ± 300	5966 ± 240
15	4712 ± 286	5037 ± 501	4637 ± 454	-	-
20	5450 ± 475	5525 ± 508	5012 ± 484	3366 ± 88	6033 ± 176
30	5700 ± 511	5375 ± 448	5000 ± 309	4066 ± 318	6033 ± 273
60	-	-	-	4133 ± 33	6333 ± 290

Signifikanzberechnung:

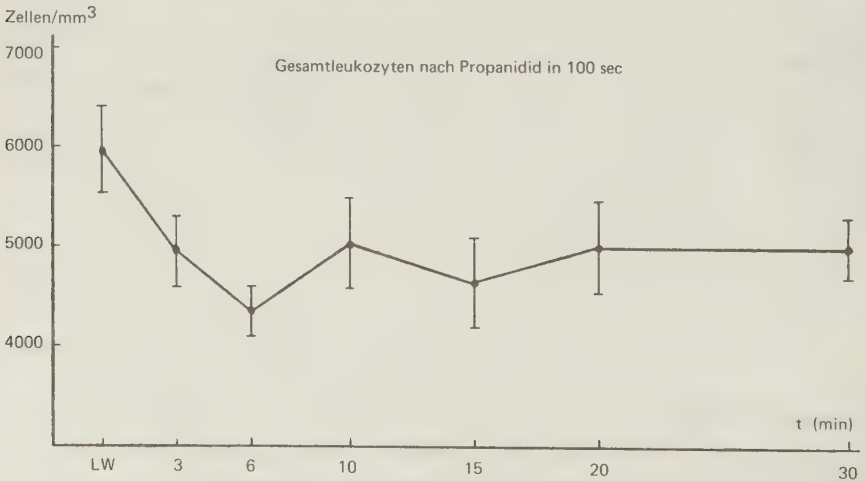
min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	$p < 0,020$	$p < 0,001$	$p < 0,010$
3/6	keine Sig.	keine Sig.	$p < 0,020$
6/10	"	"	$p < 0,050$
10/15	"	$p < 0,050$	keine Sig.
15/20	$p < 0,050$	$p < 0,025$	"
20/30	$p < 0,050$	keine Sig.	"
LW/6	$p < 0,020$	$p < 0,005$	"
LW/10	$p < 0,050$	$p < 0,005$	"
LW/15	$p < 0,001$	keine Sig.	$p < 0,005$
LW/30	keine Sig.	"	$p < 0,010$



Bei Gruppe A (5 mg/kg KG Propanidid in 10 sec) zeigt sich ein signifikanter Abfall der Gesamtleukozyten in der 3. min, sowie von der 15. bis zur 20. min und von der 20. bis zur 30. min. In der 15. min ist eine hochsignifikante Senkung der Gesamtleukozyten mit 79,5% des Ausgangswertes. In der 6. min ist die niedrigste Zahl der Leukozyten (Leerwert 5925 Zellen, 6. min 4212 Zellen) und erreicht so nur 71,0% des Ausgangswertes.



Bei Gruppe B (5 mg/kg KG Propanidid in 60 sec) kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Gesamtleukozyten vom Leerwert mit 5850 Zellen bis zur 3. min mit nur 4512 Zellen, somit 77,1% des Ausgangswertes.

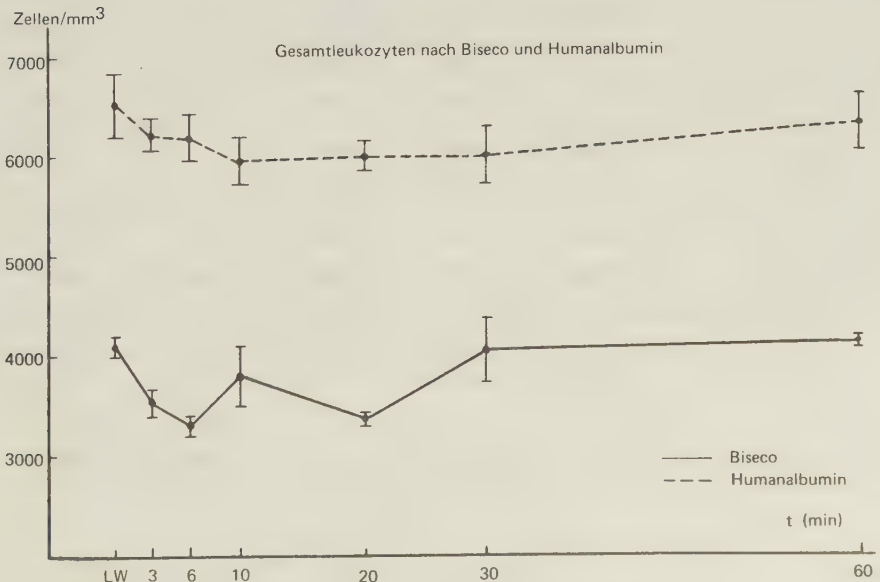


Nach Applikation von 5 mg/kg KG Propanidid in 100 sec (bei Gruppe C) kam es vom Leerwert bis zur 3. min zu einem hochsignifikanten Abfall der Gesamtleukozyten um 17,1%. Von der 3. bis zur 6. min sank die Zellzahl um weitere 9,8% signifikant ab. Von der 6. min an vermehrten sich die Zellen signifikant auf 5025 in der 10. min. Doch bis zur 30. min kam es wieder zur Zellzahl-Senkung, so daß die Leukozyten mit 83,6% des Leerwertes hochsignifikant erniedrigt blieben.

In allen drei Gruppen ist in der 3. min ein signifikanter Abfall der Gesamtleukozyten nachweisbar. Die tiefste Zellzahl ist bei allen Versuchsgruppen in der 6. min, danach verlaufen nur die Kurven der Gruppen A und B etwa parallel. Während bei den Gruppen A und B kein signifikanter Abfall der Gesamtleukozyten in der 30. min nachweisbar ist, zeigt Gruppe C eine Verminderung um 16,3% vom Leerwert. Weil es sich bei allen drei Versuchsgruppen um die gleiche Menge desselben Kurznarkotikums handelt, muß ein unterschiedlicher Kurvenverlauf bei Gruppe C von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig sein.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
LW/6	$p < 0,005$	keine Sig.
6/60	$p < 0,020$	keine Sig.



Bei Gabe von 40 ml Biseco kam es zu hochsignifikantem Abfall der Gesamtleukozyten in der 6. min auf 80,4% des Leerwertes. Von der 6. min an ist ein signifikanter Wiederanstieg der Zellzahl bis zur 60. min um 19,6% bemerkbar und damit ist der ursprüngliche Ausgangswert erreicht.

Bei Gruppe E (40 ml Humanalbumin) ergab sich aus den Mittelwerten keine statistische Abnahme der Gesamtleukozytenzahl, obwohl eine deutliche Senkung des Kurvenverlaufs ersichtlich ist.

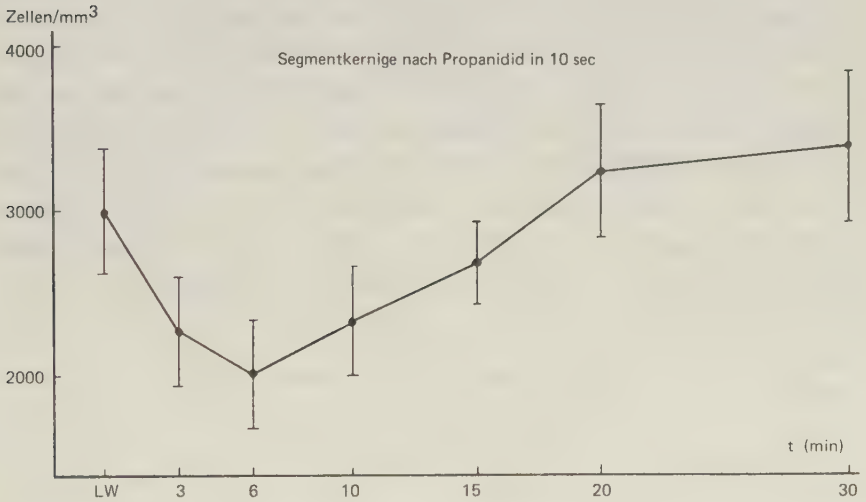
3.2 Segmentkernige

Anzahl der Segmentkernigen/mm³ $\pm$ s

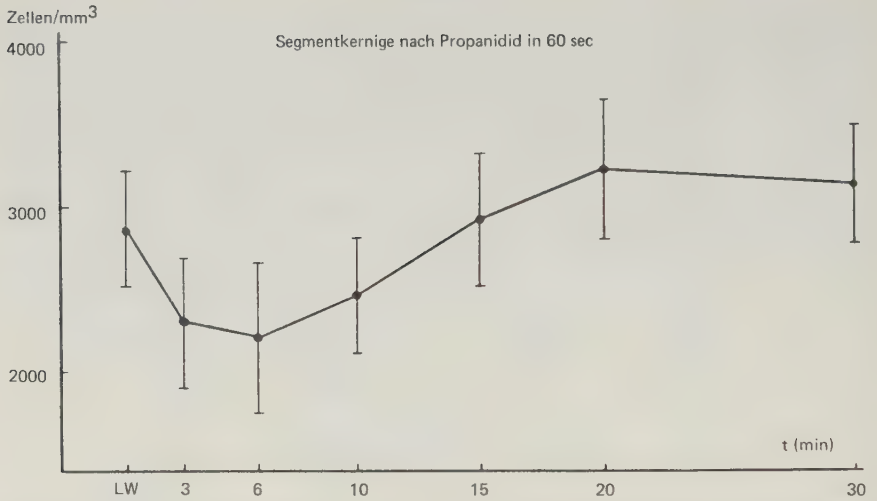
Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	3007 $\pm$ 383	2873 $\pm$ 350	2968 $\pm$ 256	1810 $\pm$ 240	3448 $\pm$ 402
3	2273 $\pm$ 329	2307 $\pm$ 393	2581 $\pm$ 209	1676 $\pm$ 234	3166 $\pm$ 384
6	2108 $\pm$ 324	2212 $\pm$ 454	2295 $\pm$ 195	1691 $\pm$ 238	3186 $\pm$ 410
10	2329 $\pm$ 331	2455 $\pm$ 353	2754 $\pm$ 282	1810 $\pm$ 428	3159 $\pm$ 277
15	2679 $\pm$ 248	2918 $\pm$ 399	2556 $\pm$ 293	-	-
20	3238 $\pm$ 396	3218 $\pm$ 424	2789 $\pm$ 302	1741 $\pm$ 244	3102 $\pm$ 420
30	3392 $\pm$ 457	3131 $\pm$ 349	2881 $\pm$ 239	2046 $\pm$ 164	2225 $\pm$ 287
60	-	-	-	2212 $\pm$ 200	3577 $\pm$ 492

Signifikanzberechnung:

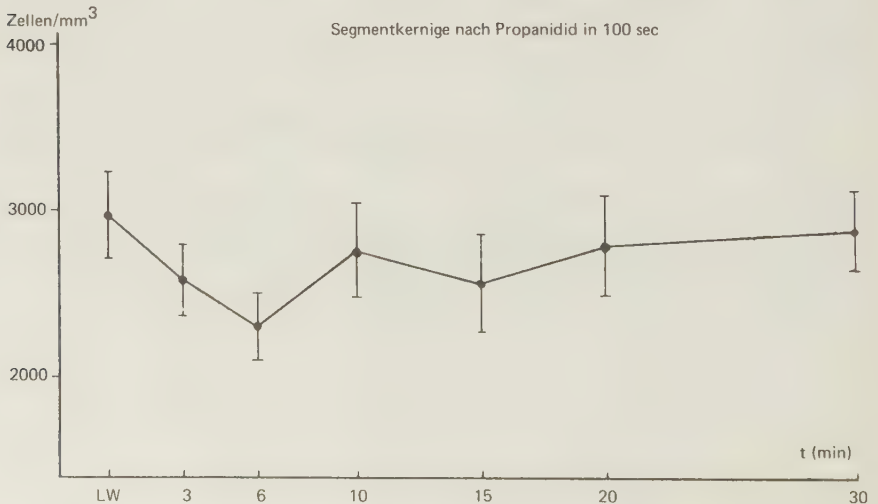
min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	keine Sig.	$p < 0,010$	$p < 0,001$
3/6	"	keine Sig.	$p < 0,010$
6/10	"	"	$p < 0,020$
10/15	"	$p < 0,025$	keine Sig.
15/20	$p < 0,010$	$p < 0,025$	"
LW/6	keine Sig.	$p < 0,050$	$p < 0,001$
6/20	"	$p < 0,005$	$p < 0,010$
6/30	"	$p < 0,001$	$p < 0,001$
LW/30	"	keine Sig.	keine Sig.



Gruppe A (5 mg/kg KG in 10 sec) zeigte nur einen signifikanten Wert, einen hochsignifikanten Anstieg der neutrophilen Granulozyten von der 15. min bis zur 20. min auf 107,6% des Leerwertes; damit ist der Ausgangswert wieder erreicht.



Nach 5 mg/kg KG Propanidid in 60 sec ergab sich ein signifikanter Abfall der Segmentkernigen auf 80,2% des Leerwertes in der 3. min. Eine weitere Abnahme der Zellzahl von der 3. bis zur 6. min, wie aus der Kurve ersichtlich ist, zeigt sich als nicht mehr signifikant. In der 6. min ist aber die niedrigste Zahl der neutrophilen Granulozyten mit 2212 Zellen gegenüber dem Leerwert mit 2873 Segmentkernigen erreicht und damit ein signifikanter Abfall auf 76,8% des Ausgangswertes. Von der 6. min an vermehrten sich die Zellen signifikant wieder auf 112,0% des Leerwertes in der 20. min. Zwischen dem Leerwert und der 20., sowie dem Leerwert und der 30. min bestand keine signifikante Differenz mehr.

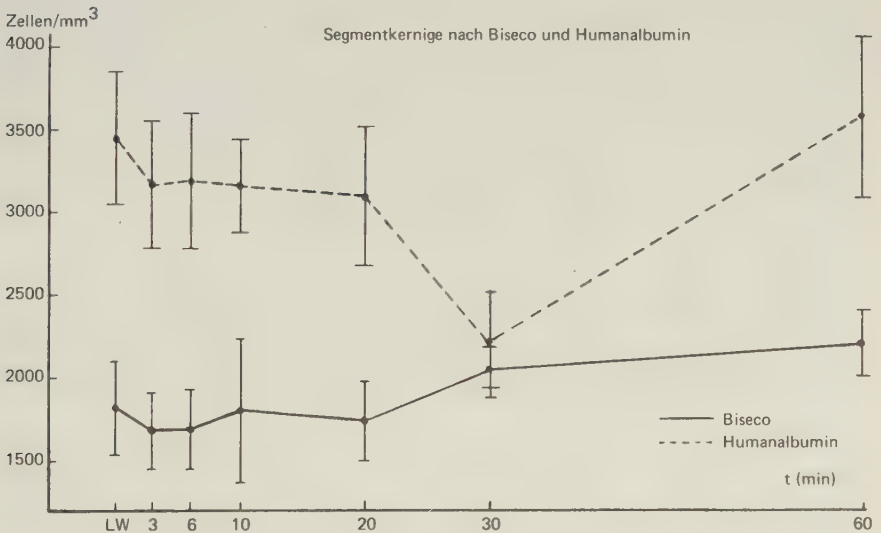


Die Applikation von 5 mg/kg KG Propanidid in 100 sec führte zu einem hochsignifikanten Abfall der Segmentkernigen auf 86,9% des Leerwertes in der 3. min und -ebenfalls signifikant - um weitere 9,6% in der 6. min, damit ist die niedrigste Zellzahl mit 77,3% des Leerwertes erreicht. Von der 6. min bis zur 30. min ist ein hochsignifikanter Anstieg der neutrophilen Granulozyten um 19,7% bemerkbar.

Beim Vergleich aller drei Gruppen ergibt sich also ein Abfall der Segmentkernigen, der allerdings nur bei den Gruppen B und C signifikant ist und ein Wiederanstieg der Zellzahl auf Normalwerte bei sonst gut übereinstimmenden Kurvenverläufen.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
LW/6	$p < 0,025$	$p < 0,050$
LW/60	$p < 0,050$	keine Sig.
20/60	keine Sig.	$p < 0,050$



Gruppe E (40 ml Biseco) zeigte einen signifikanten Abfall der Segmentkernigen auf 93,4% des Leerwertes in der 6. min. Ein Wiederanstieg der Zellzahl von der 6. bis zur 10. min und von der 20. bis zur 60. min war nicht signifikant nachzuweisen. Zwischen dem Leerwert und der 60. min bestand eine signifikante Erhöhung um 22,2%.

Auch nach Humanalbumin kam es in der 6. min zu einer signifikanten Abnahme der Segmentkernigen um 7,6% des Leerwertes. Ein weiterer ersichtlicher Abfall der Zellen bis zur 30. min ist nicht als signifikant erfaßbar. Zwischen 20. und 60. min ist ein signifikanter Anstieg der Segmente um 13,7%, und damit bestand zwischen dem Leerwert und der 60. min keine signifikante Differenz mehr.

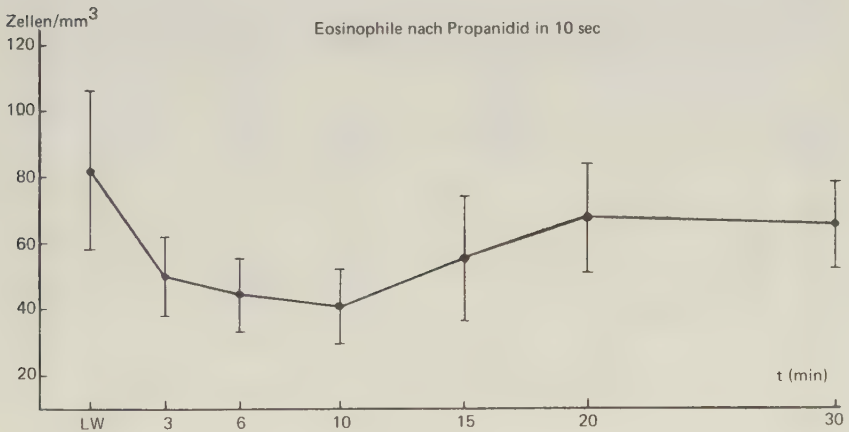
3.3 Eosinophile Granulozyten

Anzahl der Eosinophilen/mm³ $\pm$ s

Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	82,0 $\pm$ 24,2	109,0 $\pm$ 25,9	149,6 $\pm$ 25,1	100,1 $\pm$ 10,3	168,4 $\pm$ 75,9
3	50,2 $\pm$ 12,0	81,0 $\pm$ 22,8	129,9 $\pm$ 25,9	88,4 $\pm$ 8,4	171,5 $\pm$ 35,2
6	44,4 $\pm$ 10,9	81,5 $\pm$ 21,9	123,4 $\pm$ 17,4	67,3 $\pm$ 10,4	183,6 $\pm$ 56,9
10	40,9 $\pm$ 11,1	78,0 $\pm$ 20,4	132,9 $\pm$ 27,2	87,9 $\pm$ 13,3	198,6 $\pm$ 85,7
15	56,7 $\pm$ 19,0	107,1 $\pm$ 22,9	107,3 $\pm$ 22,4	-	-
20	68,2 $\pm$ 16,6	115,3 $\pm$ 31,8	120,8 $\pm$ 17,2	69,3 $\pm$ 7,6	157,3 $\pm$ 66,5
30	66,1 $\pm$ 18,1	81,8 $\pm$ 16,4	133,9 $\pm$ 20,1	127,3 $\pm$ 18,6	145,8 $\pm$ 67,8
60	-	-	-	82,5 $\pm$ 7,6	190,4 $\pm$ 77,0

Signifikanzberechnung:

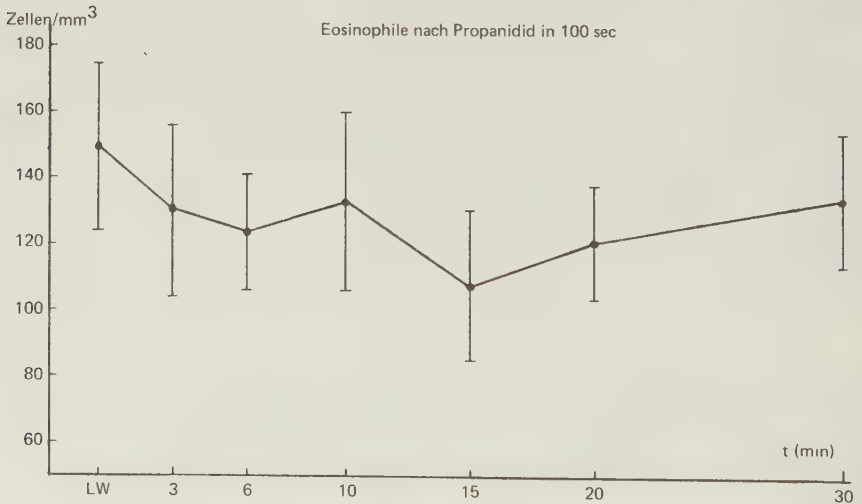
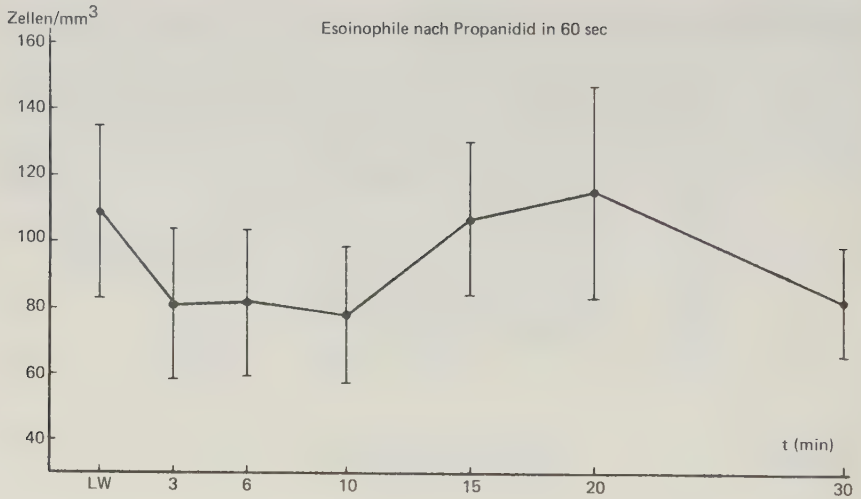
min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	keine Sig.	$p < 0,010$	keine Sig.
LW/6	$p < 0,050$	keine Sig.	"
LW/10	keine Sig.	$p < 0,025$	"
10/20	$p < 0,025$	$p < 0,050$	"
20/30	$p < 0,025$	keine Sig.	"
LW/15	keine Sig.	"	$p < 0,050$
LW/30	"	$p < 0,025$	keine Sig.



Nach 5 mg/kg KG Propanidid in 10 sec sanken die Eosinophilen vom Leerwert bis zur 6. min auf 54,1% des Ausgangswertes signifikant ab; in der 10. min erzielten sie ihre niedrigste Mittelwertzahl, während nach 30 min der Ausgangswert wieder erreicht wurde.

Bei Gruppe B kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Eosinophilen bis zur 3. min auf 54,3% des Leerwertes, sowie bis zur 10. min auf 71,5% des Leerwertes und die Eosinophilen waren auch in der 30. min mit 75,0% signifikant erniedrigt.

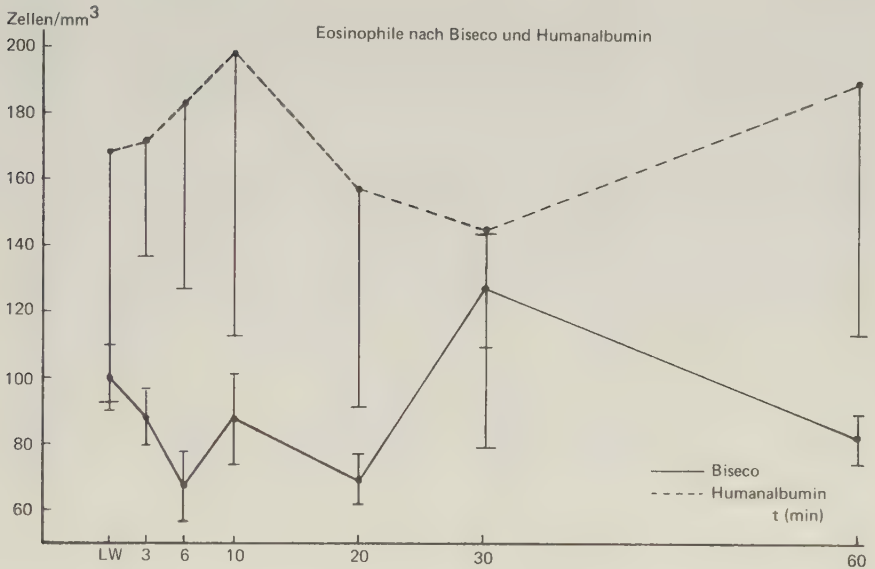
Der starke Abfall der Eosinophilen bis zur 10. min und von da ein signifikanter Zuwachs von eosinophilen Granulozyten bis zum Erreichen des Ausgangswertes in der 20. min stimmt bei beiden Versuchsgruppen überein.



Im Gegensatz zu den Gruppen A und B zeigte die Gruppe C mit 5 mg/kg KG Propanidid bei der Injektionszeit von 100 sec keine wesentlichen signifikanten Änderungen der Eosinophilenzahl. Lediglich in der 15. min fielen die eosinophilen Granulozyten auf 71,7% des Leerwertes ab und erreichten ihren niedrigsten Mittelwert. Im Vergleich mit den beiden vorausgegangenen Gruppen kam es zu einer langsameren Senkung der Eosinophilen.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
LW/6	$p < 0,001$	keine Sig.
6/30	$p < 0,025$	"
LW/60	keine Sig.	$p < 0,010$



Nach 40 ml Biotest-Serum kam es zu einem hochsignifikanten Abfall der Eosinophilen bis zur 6. min auf 67,2% des Leerwertes. In der 30. min war ein signifikanter Anstieg der Zellen gegenüber der 6. min um 59,9% bemerkbar, und trotz der darauffolgenden Senkung bis zur 60. min war keine signifikante Änderung gegenüber dem Leerwert nachweisbar.

Nach Injektion von Humanalbumin zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Eosinophilen-Zellen in der 60. min auf 113,0% des Leerwertes.

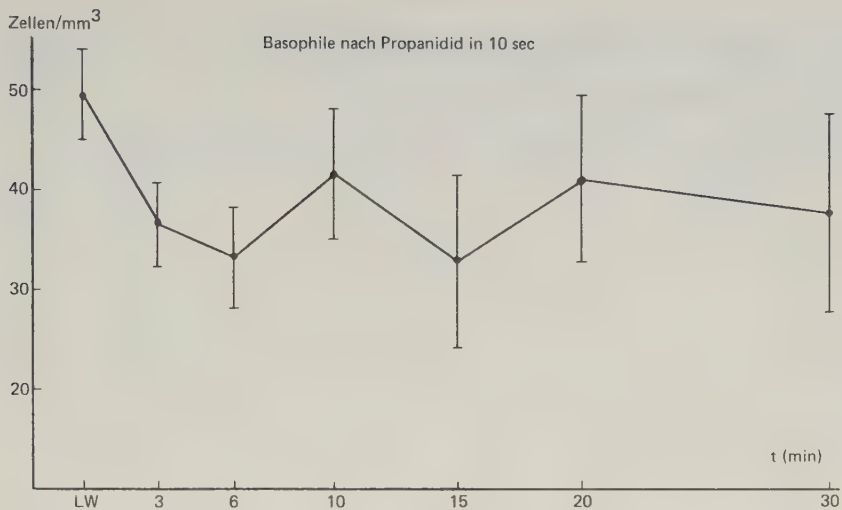
3.4 Basophile Granulozyten

Anzahl der Basophilen/mm³ $\pm$ s

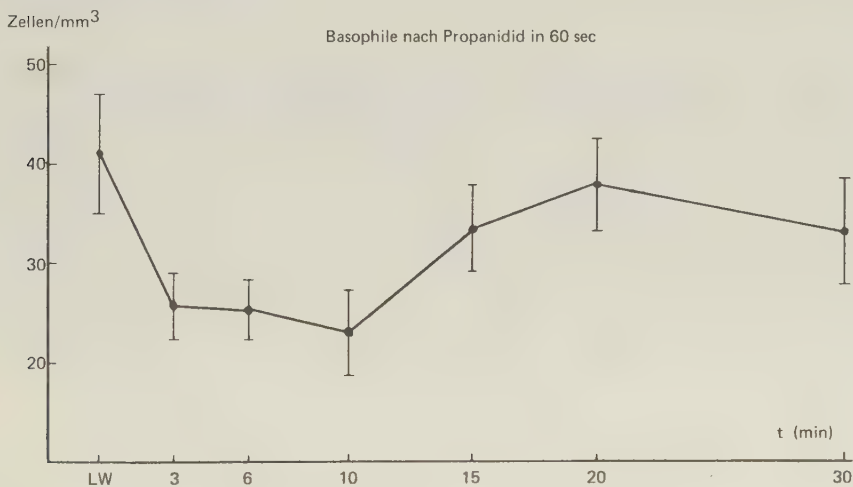
Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	49,5 $\pm$ 4,68	40,9 $\pm$ 5,98	37,1 $\pm$ 8,76	25,8 $\pm$ 4,53	50,3 $\pm$ 20,50
3	36,7 $\pm$ 4,19	25,7 $\pm$ 3,23	35,6 $\pm$ 6,50	23,8 $\pm$ 9,04	54,8 $\pm$ 18,90
6	33,3 $\pm$ 4,99	25,3 $\pm$ 2,93	32,1 $\pm$ 6,55	33,5 $\pm$ 8,78	30,5 $\pm$ 8,77
10	41,7 $\pm$ 6,59	22,9 $\pm$ 4,44	36,1 $\pm$ 7,59	38,0 $\pm$ 3,62	30,1 $\pm$ 12,42
15	33,1 $\pm$ 8,73	33,5 $\pm$ 4,26	41,2 $\pm$ 10,90	-	-
20	41,4 $\pm$ 8,29	38,0 $\pm$ 4,69	37,3 $\pm$ 9,07	33,4 $\pm$ 3,01	26,5 $\pm$ 12,00
30	37,9 $\pm$ 10,10	33,3 $\pm$ 5,37	43,3 $\pm$ 9,85	38,5 $\pm$ 7,45	22,6 $\pm$ 13,65
60	-	-	-	31,7 $\pm$ 7,82	42,5 $\pm$ 14,28

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	p < 0,025	p < 0,025	keine Sig.
LW/6	p < 0,050	p < 0,020	"
LW/10	keine Sig.	p < 0,005	"
10/15	"	p < 0,050	"
10/20	"	p < 0,010	"



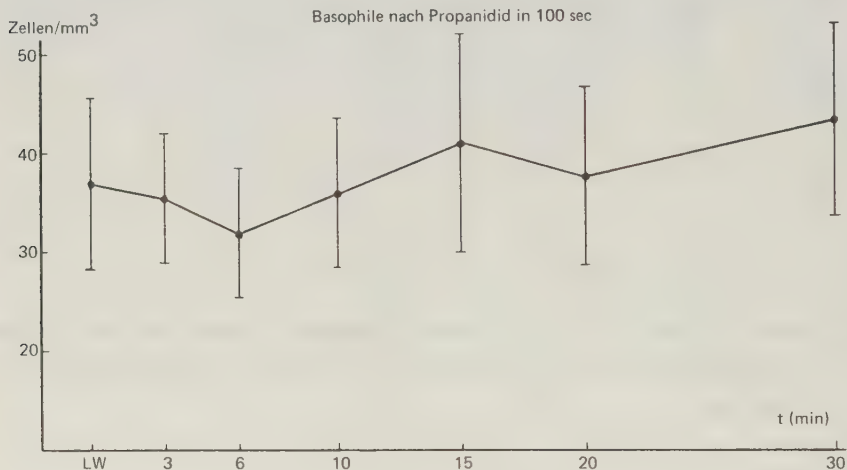
Bei Gruppe A (5 mg/kg KG in 10 sec) nahmen die basophilen Granulozyten bis zur 3. min um 25,8% signifikant ab und waren auch nach der 6. min gegenüber dem Leerwert um 32,7% erniedrigt.



Nach 5 mg/kg KG Propanidid in 60 sec kam es in der 3. min zu einem Abfall der Basophilen auf 62,8% des Leerwertes, sowie bis zur 6. min auf 61,8% des Leerwertes, der sich als signifikant erwies. In der 10. min zeigten die basophilen Granulozyten eine hochsignifikante Abnahme auf 55,9% des Ausgangswertes. Von der 10. min an zeigte

sich ein signifikanter Wiederanstieg der Basophilenzahl bis zur 20. min; nach der 30. min war der Ausgangswert aber nicht erreicht.

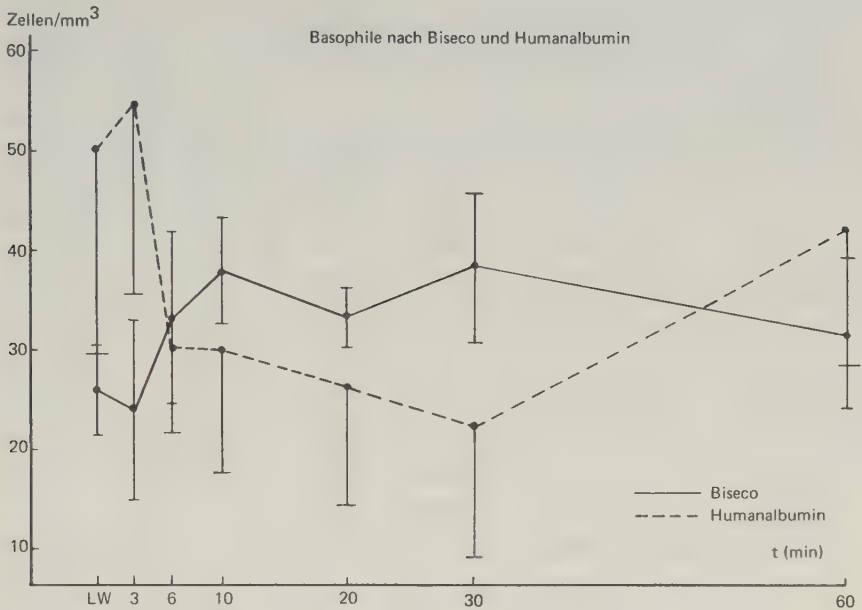
Nach Applikation der gleichen Dosis in 100 sec ergab sich keine signifikante Änderung der Basophilenzahl.



Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, war bei Injektionsdauer von 100 sec und gleicher Dosis des Kurzmarkotikums keine wesentliche Abnahme der Basophilen im Blut nachweisbar. Im Vergleich zwischen der Versuchsgruppe A mit 5 mg/kg KG in 10 sec einerseits und Gruppe B mit 5 mg/kg KG in 60 sec andererseits, bot Gruppe B einen schnelleren und merklich stärkeren Abfall der basophilen Granulozyten (auf 74,1% des Leerwertes gegenüber 62,8% bei Gruppe B in der 3. min) sowie einen langsameren Wiederanstieg der Werte. Der aus den beiden ab der 15. min etwa parallel verlaufenden Kurven ersichtliche Wiederanstieg der Basophilenzahl bis zur 20. min, und die folgende Abnahme der Zellzahl bis zur 30. min erwies sich nur bei Gruppe B als signifikant.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
3/30	$p < 0,02$	keine Sig.



Bei 40 ml Biseco fielen die Basophilen bis zur 3. min nicht signifikant ab, erwiesen aber einen signifikanten Anstieg der basophilen Zellen von der 3. bis zur 30. min um 56,9%.

Bei Gruppe E (Humanalbumin) mit nur 3 Versuchspersonen schwankten die Leerwerte zwischen 14 und 85 Zellen. Wegen dieser sehr unterschiedlichen Ausgangswerte und der geringen Anzahl der Probanden ergab sich keine Signifikanz.

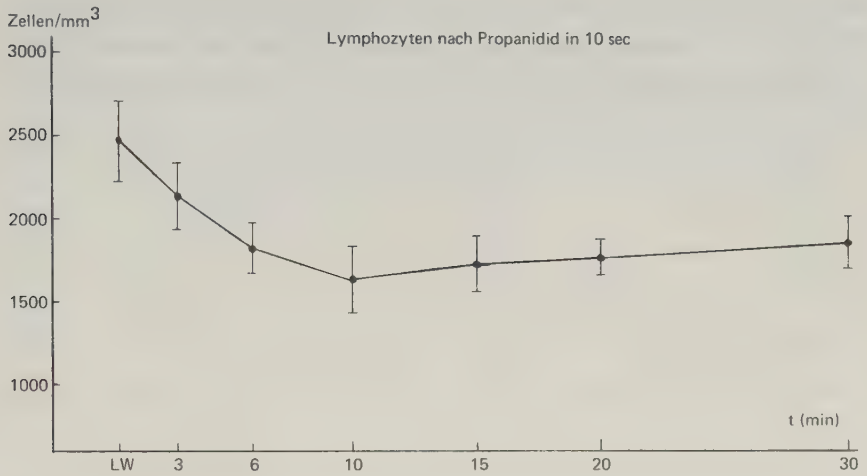
3.5 Lymphozyten

Anzahl der Lymphozyten/mm³ $\pm$ s

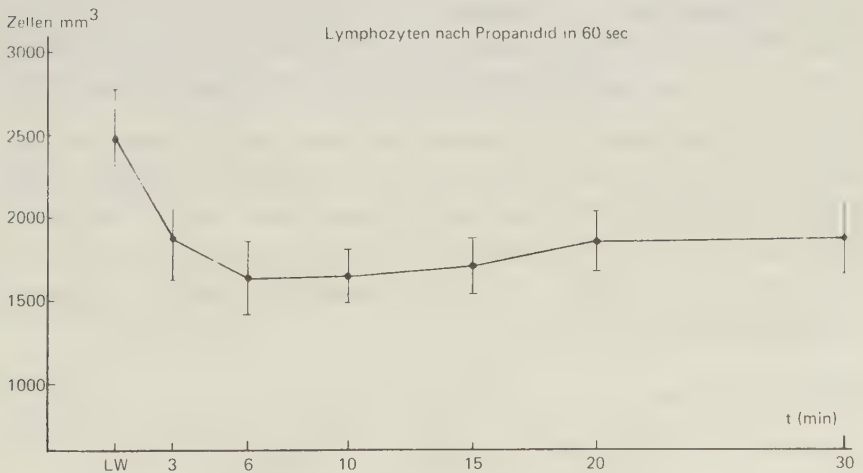
Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	2471 $\pm$ 244	2466 $\pm$ 308	2453 $\pm$ 242	1923 $\pm$ 194	2433 $\pm$ 183
3	2139 $\pm$ 203	1870 $\pm$ 243	1947 $\pm$ 175	1560 $\pm$ 308	2425 $\pm$ 255
6	1835 $\pm$ 151	1639 $\pm$ 220	1696 $\pm$ 122	1342 $\pm$ 135	2485 $\pm$ 107
10	1638 $\pm$ 204	1649 $\pm$ 158	1830 $\pm$ 155	1614 $\pm$ 80	2084 $\pm$ 266
15	1736 $\pm$ 167	1710 $\pm$ 173	1658 $\pm$ 150	-	-
20	1784 $\pm$ 110	1858 $\pm$ 177	1796 $\pm$ 197	1265 $\pm$ 165	2394 $\pm$ 274
30	1872 $\pm$ 162	1877 $\pm$ 218	1691 $\pm$ 118	1562 $\pm$ 347	2476 $\pm$ 380
60	-	-	-	1525 $\pm$ 208	2079 $\pm$ 112

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	p < 0,010	p < 0,005	p < 0,005
3/6	p < 0,050	p < 0,050	p < 0,025
15/20	keine Sig.	p < 0,050	keine Sig.
LW/6	p < 0,005	p < 0,001	p < 0,001
LW/10	p < 0,005	p < 0,005	p < 0,005
LW/30	p < 0,001	p < 0,025	p < 0,001
6/20	keine Sig.	p < 0,010	keine Sig.
6/30	"	p < 0,050	"

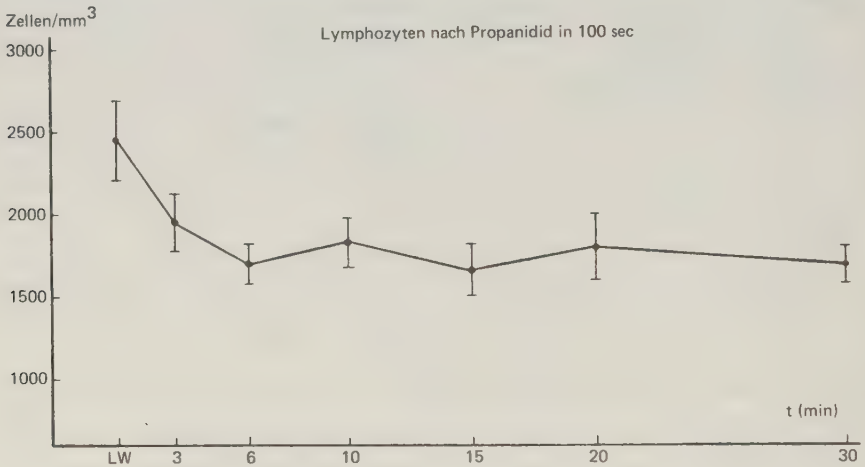


Nach 5 mg/kg KG Propanidid in 10 sec fielen die Lymphozyten bis zur 6. min hochsignifikant auf 74,2%, sowie bis zur 10. min auf 66,2% des Leerwertes ab und waren nach 30 min mit 75,7% noch hochsignifikant erniedrigt. Ein Zellanstieg von der 10. min bis zur 30. min ergab bei der statistischen Auswertung keine Signifikanz.



Bei Versuchsgruppe B, die die gleiche Dosis vom Kurznarkotikum in 60 sec erhielt, fiel die Anzahl der Lymphozyten hochsignifikant vom Leerwert bis zur 3. min auf 75,8%

des Ausgangswertes und von der 3. bis zur 6. min auf 66,4% ab. Die Zellzahl stieg bis zur 30. min signifikant wieder an auf 76,1%. Dieser Wert war, gemessen an der ursprünglich vorhandenen Lymphozytenzahl, noch immer signifikant erniedrigt.

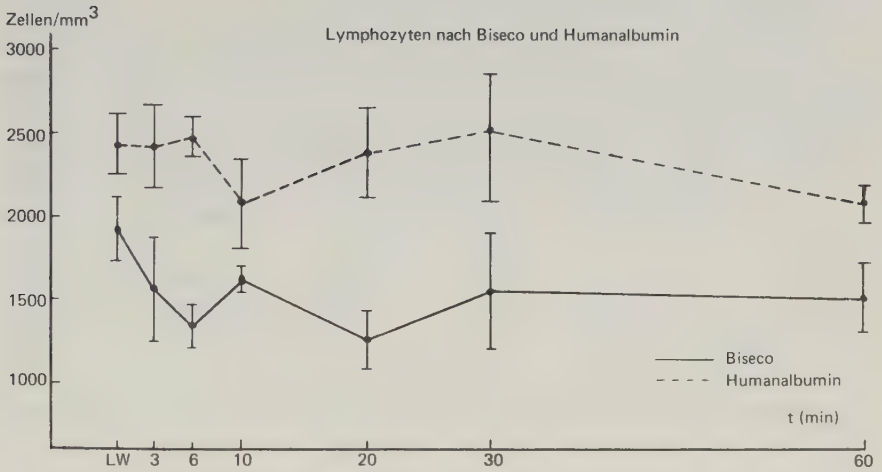


Die Applikation von 5 mg/kg KG Propanid in 100 sec ergab einen hochsignifikanten Abfall der Lymphozyten vom Ausgangswert bis zur 3. min auf 79,3% und - ebenso signifikant - von der 3. bis zur 6. min auf 69,1% des Leerwertes, ein Wert, der auch nach 30 min - wie aus dem Kurvenverlauf ersichtlich ist - nur wenig verändert war.

Aus dem Vergleich dieser Versuchsgruppen, die jeweils 5 mg/kg KG Propanid mit verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten erhielten, ergab sich zunächst ein Absinken der Lymphozytenzahl bis zur 3. min, dann ein weiterer Abfall bis zur 6. min. Bei der Injektionsdauer von 10 sec zeigte sich eine weitere Abnahme der Zellzahl auf 66,2% des Leerwertes in der 10. min. Die Lymphozyten waren bei allen Gruppen nach 30 min noch signifikant erniedrigt.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
LW/6	$p < 0,020$	keine Sig.
LW/20	$p < 0,050$	"
LW/60	$p < 0,001$	$p < 0,050$



Bei der Versuchsgruppe mit Biseco fiel die Anzahl der Lymphozyten vom Leerwert bis zur 6. min auf 69,7% des Ausgangswertes und -ebenso signifikant- bis zur 20. min auf 65,7%. Die Zellzahl stieg an, der Wert in der 60. min blieb aber, gemessen an der ursprünglich vorhandenen Lymphozytenzahl, noch immer hochsignifikant um 20,7% des Leerwertes erniedrigt.

Die Ergebnisse bei Humanalbumin zeigten nur eine schwache signifikante Erniedrigung des Lymphozyten*in der 60. min auf 85,4% des Leerwertes.

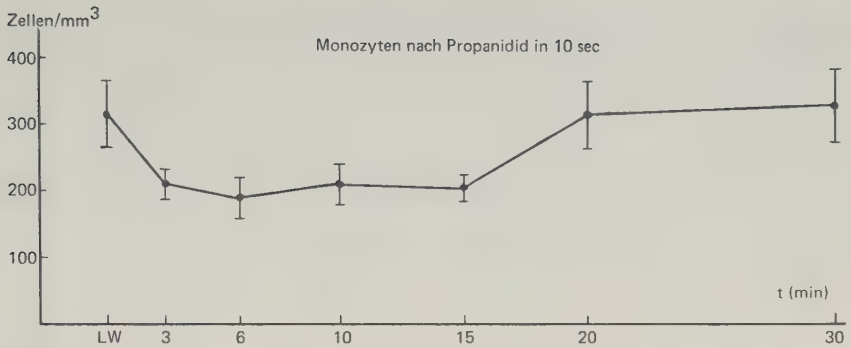
3.6 Monozyten

Anzahl der Monozyten/mm³ $\pm$ s

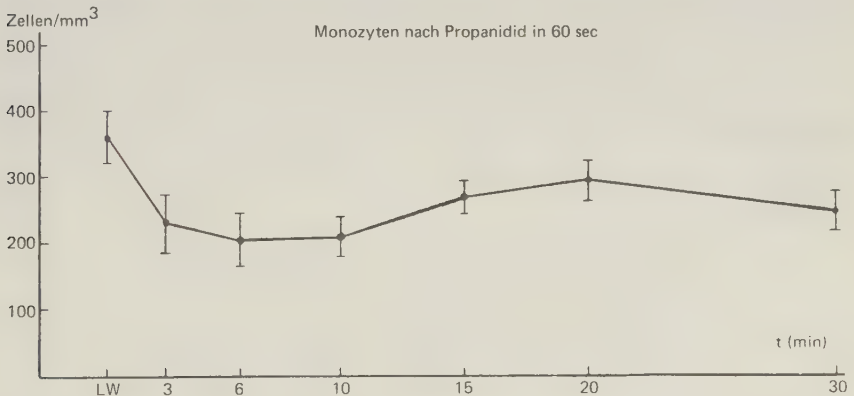
Gruppe min	A	B	C	D	E
LW	314 $\pm$ 48,3	360 $\pm$ 38,0	366 $\pm$ 55,9	240 $\pm$ 85,9	466 $\pm$ 46,9
3	212 $\pm$ 24,2	227 $\pm$ 44,7	255 $\pm$ 34,4	185 $\pm$ 65,7	448 $\pm$ 131,7
6	190 $\pm$ 30,2	203 $\pm$ 41,9	215 $\pm$ 30,9	165 $\pm$ 46,5	313 $\pm$ 52,8
10	211 $\pm$ 32,2	207 $\pm$ 30,7	270 $\pm$ 40,2	249 $\pm$ 77,2	493 $\pm$ 116,0
15	206 $\pm$ 20,2	267 $\pm$ 25,9	274 $\pm$ 39,9	-	-
20	317 $\pm$ 50,1	294 $\pm$ 28,4	267 $\pm$ 28,1	252 $\pm$ 49,5	352 $\pm$ 52,0
30	330 $\pm$ 56,9	251 $\pm$ 32,0	249 $\pm$ 20,1	291 $\pm$ 94,4*	307 $\pm$ 31,7
60	-	-	-	281 $\pm$ 88,9	443 $\pm$ 65,2

Signifikanzberechnung:

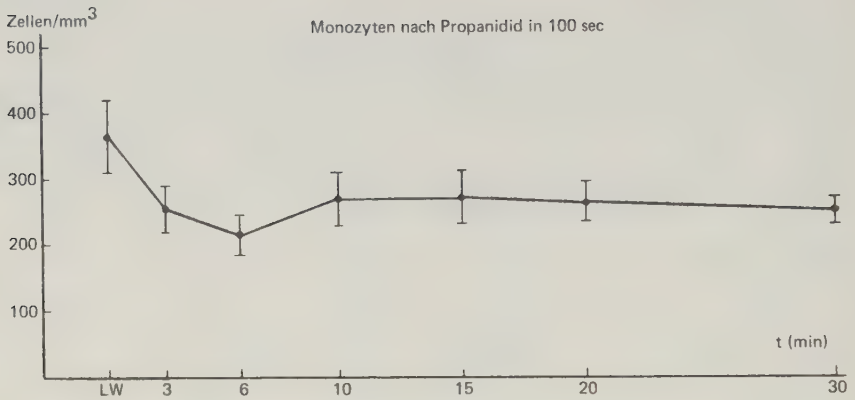
min	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
LW/3	keine Sig.	p < 0,010	keine Sig.
LW/t	p < 0,020	p < 0,025	p < 0,050
6/20	keine Sig.	p < 0,025	keine Sig.
15/20	p < 0,050	keine Sig.	"
LW/30	keine Sig.	p < 0,050	"



Bei der Applikation von 5 mg/kg KG Propanid in 10 sec bestand ein signifikanter Abfall der Monozyten bis zur 6. min auf 60,5% des Leerwertes. Von der 6. bis zur 15. min kam es zu keiner signifikanten Änderung der Monozytenzahl. Von der 15. min bis zur 20. min stieg die Zellzahl signifikant auf 100,9% des Leerwertes an. Damit war die ursprüngliche Zahl wieder erreicht, die bis zur 30. min erhalten blieb.



Die Monozyten fielen nach 5 mg/kg KG in 60 sec vom Leerwert bis zur 3. min auf 63,0% des Ausgangswertes signifikant ab, sowie von der 3. bis zur 6. min auf 56,3% des Leerwertes (ebenfalls signifikant). Von der 6. bis zur 20. min zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Monozyten um 25,2% und damit 81,6% des Leerwertes; nach 30 min war allerdings die Zellzahl wieder signifikant erniedrigt.

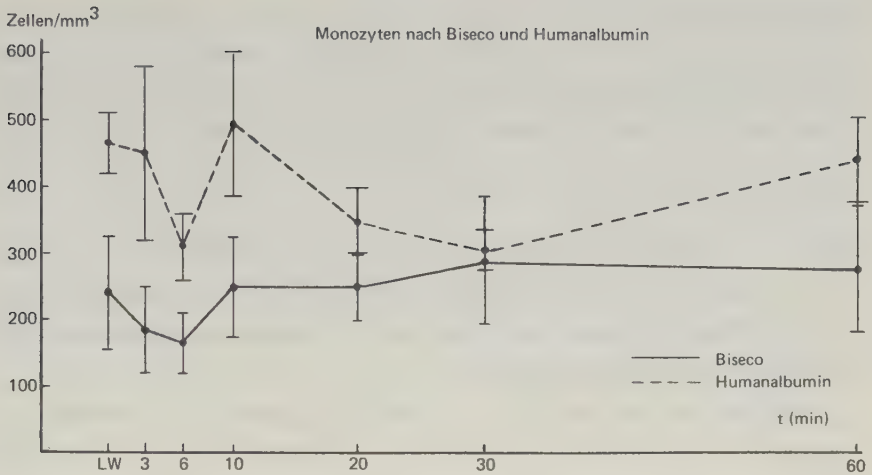


5 mg/kg KG Propanidid führten bei der Injektionsgeschwindigkeit von 100 sec zu einem signifikanten Abfall der Monozyten in der 6. min auf 58,7% des Leerwertes. Von der 6. min an ergab sich bei der statistischen Auswertung keine signifikante Änderung der Monozytenzahl mehr.

Die Ergebnisse zeigen, daß bei allen drei verschiedenen Injektionsgeschwindigkeiten es in der 6. min zu einem signifikanten Abfall der Monozyten kommt, der allerdings nur bei der Gruppe mit Applikationsdauer von 60 sec auch noch nach 30 min signifikant erniedrigt blieb.

Signifikanzberechnung:

min	Gruppe D	Gruppe E
LW/6	keine Sig.	$p < 0,050$
LW/60	$p < 0,020$	keine Sig.
6/60	keine Sig.	$p < 0,010$



Der Mittelwert-Kurvenverlauf nach Gabe von 40 ml Biseco zeigt einen Abfall der Monozyten, der jedoch wie die statistische Auswertung ergibt, nicht signifikant war. Im großen und ganzen liegt nur zwischen dem Leerwert und der 60. min eine signifikante Erhöhung um 17,0%.

Bei Applikation von Humanalbumin kam es in der 6. min zu einer signifikanten Abnahme auf 67,1% des Leerwertes. Zwischen 6. und 60. min ist ein hochsignifikanter Anstieg der Monozyten um 27,9% angezeigt und damit ist der Ausgangswert wieder erreicht.

3.7 Atropin

Zellzahlen der Blutvariablen nach Atropin/mm³ ± s

Blutvariable min	Ges. leuk.	Segm.	Eos.	Baso.	Lymph.	Monozyten
LW	5930 ± 578	2701 ± 332	165,8 ± 38,7	21,8 ± 5,2	2696 ± 333	344 ± 28,6
10	5580 ± 753	2606 ± 358	145,3 ± 40,1	20,7 ± 5,5	2513 ± 404	289 ± 56,7
15	5050 ± 605	2374 ± 320	116,4 ± 25,4	13,1 ± 4,6	2324 ± 333	222 ± 40,5

Signifikanzberechnung:

Blutvariable min	Ges.leuk.	Segm.	Eos.	Baso.	Lymph.	Mono.
LW/15	keine S.	keine S.	keine S.	$p < 0,025$	keine S.	$p < 0,02$

Bei der Kontrollgruppe mit Atropin kam es nur bei den Basophilenzellen in der 15. min zu einem signifikanten Abfall auf 60,2% des Leerwertes und bei Monozyten ebenfalls in der 15. min zu einem signifikanten Abfall auf 64,5% des Leerwertes. Alle anderen Werte blieben signifikant unverändert.

4. DISKUSSION

4.1 Veränderungen nach Propanidid

4.1.1 Gesamtleukozyten

Veränderungen des weißen Blutbildes sind in der gesamten klinischen Diagnostik besonders wichtig. Vorbedingung für ihre Beurteilung ist die Kenntnis der Normalwerte und ihrer physiologischen Schwankungsbreite. Die Menge der weißen Körperchen schwankt ohnehin während des Tages. Am Morgen und bei Ruhe ist ihre Zahl am niedrigsten, nachmittags zwischen 14 und 16 Uhr steigt ihre Zahl auf das Maximum. Diese Änderungen werden durch einen humoralen und zentralnervösen Mechanismus gesteuert. So kann eine körperliche oder psychische Belastung, eine anstrengende sportliche Leistung ebenso wie die Nahrungsaufnahme eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen verursachen (12, 13). Das Reservoir, welches diesen prompten Anstieg ermöglicht, ist in erster Linie der marginale Blutpool (d.h. die nicht zirkulierenden Granulozyten im Blut) und in zweiter Linie das Knochenmarksreservoir an reifen Zellen (13). Bei der Leukozytenzählung erfassen wir lediglich den zirkulierenden Pool. Die Granulozyten, welche aus der Blutbahn ins Gewebe austreten, können nie mehr zurückwandern.

Die Leukozyten sind Elemente der Abwehr, deshalb kommt es regelmäßig bei jeder Infektion zu ihrer Vermehrung, zur Leukozytose. Auf dem Wege einer Stimulation der

Leukozytenbildung können endokrine Störungen und Hormonbehandlungen eine Leukozytose hervorrufen. Zu erwähnen sind hier die Überfunktion der Schilddrüse und Nebenschilddrüse, Krankheitszustände, die zu einer vermehrten Adrenalinausschüttung führen. Auch durch eine Behandlung mit ACTH und Nebennierenrindenhormonen können Leukozytosen ausgelöst werden. Zentralnervös bedingte Leukozytosen finden wir bei pathologischen Veränderungen im Bereich des Zwischenhirns, vor allem bei akuten Ventrikelblutungen. Auch im Verlauf von Überempfindlichkeitsreaktionen und Schockzuständen kann vorübergehend eine Leukozytose auftreten (12, 2).

Die physiologische Leukozytose ist nur eine relative Leukozytose, es handelt sich um eine Ansammlung der weißen Körperchen im venösen Blut, während bei der pathologischen Leukozytose es zur vermehrten Bildung der Leukozyten vorwiegend im Knochenmark kommt.

Von einer Leukozytopenie kann man sprechen, wenn die weißen Blutkörperchen unter $4000/\text{mm}^3$ vermindert sind. Ein Abfall der gesamten Granulozytenzahl ist entweder Ausdruck einer verminderten Ausschwemmung aus dem Knochenmark oder einer beschleunigten Zerstörung in der Blutbahn. Ionisierende Strahlen, Zytostatika, manche Infekte und chemischen Stoffe wie Benzol verursachen eine Leukopenie.

Bei klinischen Beobachtungen am Patientengut wurden nach der Narkose mit Propanidid einige schwere anaphylaktische Haut- und Kreislaufreaktionen und ein Abfall des mittleren Blutdruckes unmittelbar nach der Injektion beobachtet. Lange Zeit ist der Lösungsvermittler des Propanidid, das Cremophor EL, als Ursache der Blutdrucksenkung auf Grund einer möglichen Histaminfreisetzung angesehen worden. Das trifft jedoch nicht zu. Der Blutdruck war nach intravenöser Injektion von Cremophor EL nicht signifikant erniedrigt, es wurden keine örtlichen oder allgemeinen Unverträglichkeitssymptome beobachtet und der pH-Wert des Magensaftes war nicht verändert (14, 17, 18). Auch das als Prämedikation benutzte Atropin ruft keine pathologischen Reaktionen und keine Blutbildveränderungen hervor (18).

In der Literatur wird wenig über Blutbildveränderungen nach Propanidid berichtet. In den Untersuchungen aus dem Jahre 1964 von Harrfeldt (14) und Lauwers (15) wurden keine Werte gefunden, die Hinweise für Veränderungen des weißen Blutbildes geben. Da nach Doenicke (17, 19) also die Applikation von Propanidid selbst zu einer Freisetzung von Histamin führt und dadurch die obengenannten Reaktionen verursacht werden, könnte die in unserem Versuch auftretende Leukopenie auch auf Histamin zurückzuführen sein.

In unserem Versuch sollte die Wirkung von Propanidid auf das Blutbild in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit untersucht werden, weil diese zwei Kriterien eng zusammenhängen (11). Nach Propanidid ergab sich aus den Mittelwerten der einzelnen Probanden ein Abfall der Gesamtleukozyten, der sich in der 3. min bei Gruppe A (5mg/kg KG in 10 sec) auf 79,5% des Leerwertes belief; bei 5 mg/kg KG in 60 sec zeigte sich ein Abfall auf 77,1% des Leerwertes. Bei beiden Gruppen ergab sich eine übereinstimmende Verlaufskurve. Eine rasch eintretende Leukopenie, die in der 6. min das Maximum (71,0% und 71,1%) erreicht, danach ein schneller Wiederanstieg der Zellzahl, so daß in der 30. min kein signifikanter Abfall nachweisbar ist. 5 mg/kg KG Propanidid in 100 sec injiziert, führten genauso zu einem Abfall des Gesamtleukozyten auf 73,0% des Leerwertes in der 6. min. Es kam allerdings bis zu 30. min nicht zu einem Anstieg auf den Ausgangswert und es zeigte sich eine signifikante anhaltende Leukopenie mit 83,6% vom Leerwert.

4.1.2 Segmentkernige

Wichtiger als die Veränderungen der absoluten Zahl der Leukozyten sind die Verschiebungen im Differentialblutbild. Die Veränderungen in der Verteilung der einzelnen Zellformen zeigen typische Reaktionsabläufe, weil sie von bestimmten Reaktionsmechanismen abhängig sind. Ein zusammenfassender Ausdruck dieser Vorgänge ist die "biologische Leukozytenverteilungskurve" von Schilling, die die Veränderungen bei Infekten widerspiegelt (29). Unter Linksverschiebung versteht man die schnelle Ausschwemmung der unreifen Granulozyten aus dem Knochenmark und damit ihre Vermehrung im peripheren Blut, wie das bei allen akuten Infekten, Eiterungen und den meisten Infektionskrankheiten zu beobachten ist. Dagegen bedeutet die Rechtsverschiebung eine Vermehrung der "älteren" Granulozyten, z.B. bei Hunger, nach Transfusionen, bei Störungen innerhalb des ZNS. Der Ablauf der Leukozytenverteilung und ihr Ausmaß ist u.U. von entscheidender differentialdiagnostischer Bedeutung. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Gesamtzahl der Leukozyten keine oder nur wenig charakteristische Veränderungen zeigt (12). Bei bakteriellen Infekten spielt die granulozytäre Abwehr die Hauptrolle. Die neutrophilen Granulozyten wirken allgemein phagozytierend durch Abscheidung eines proteolytischen Fermentgemisches: Trypsin, Erepsin, Kathepsin. Ferner liefern sie eine Oxydase, d.h. ein sauerstoffabspaltendes Ferment. Zur Überwindung der Infektion müssen die Mikroorganismen nach der Phagozytose

durch intrazelluläre Lyse zerstört werden.

Bei einer Infektion vermehren sich nicht alle Zellarten der weißen Blutkörperchen gleichermaßen. Nach Schilling ändert sich das Differentialblutbild in typischer Weise. Vom 1. bis zum 4. Tag ist die neutrophile Kampfphase, begleitet von der Verminderung oder sogar dem Verschwinden der Eosinophilen. Dann folgt die monozytäre Überwindungsphase bis zum 7. Tag, daran schließt sich die lymphozytäre Heilphase mit postinfektiöser Eosinophilie an (29).

Die Segmentkernigen bilden im Differentialblutbild die größte Gruppe und betragen 50-80% der Gesamtleukozytenzahl. Die quantitativen Änderungen der neutrophilen Leukozyten führen meistens zur parallelen Änderung der Gesamtleukozyten. Das geht auch aus unserer Versuchsreihe beim Vergleich der Kurvenverläufe der einzelnen Gruppen der neutrophilen Granulozyten mit den Kurvenverläufen der dazugehörigen Gesamtleukozyten hervor.

Nach der Applikation des Propanidid in 10 und 60 sec kam es wieder zu einem rapiden Abfall der neutrophilen Granulozyten bis zur 6. min, danach folgte ein rascher Anstieg der Zellzahlen, so daß in der 30. min keine signifikante Änderung zum Leerwert bestand. Der Kurvenverlauf der Gruppe C, d.h. 5 mg/kg KG in 100 sec stimmt mit der Kurve der Gesamtleukozyten insoweit überein, daß die eintretende Leukopenie genauso flach verläuft; nach unregelmäßigem und langsamem Anstieg der Zellzahlen ist aber in der 30. min keine Leukopenie mehr nachweisbar.

4.1.3 Eosinophile

Die eosinophilen Granulozyten leben im Gegensatz zu den Segmentkernigen (3-5 Tage) länger (8-12 Tage) und treten hauptsächlich bei allergischen Reaktionen in Aktion. Ihre Granula liefern außer Histaminase auch Fermente, die hochmolekulares artfremdes Eiweiß und körpereigene Zerfallsprodukte auflösen sollen (2).

Vermehrtes Auftreten der eosinophilen Zellen im peripheren Blut weist auf die beginnende Ausheilung hin (Morgenröte der Heilung nach Schilling) (20). Ein besonderer diagnostischer Wert kommt den eosinophilen Granulozyten als morphologisches Kennzeichen der allergischen Reaktionslage zu. Die Eosinophilen besitzen eine antihistaminartige Substanz, das Spermin. Bei allergischen Reaktionen wird das Spermin frei und entfaltet seine neutralisierende Wirkung gegenüber Histamin. Wir finden die

Eosinophilen daher regelmäßig vermehrt bei allen allergischen Diathesen und parasitären Erkrankungen. Bei den meisten Eosinophilien bleibt ihr Ausmaß begrenzt, es kommt zu keiner nennenswerten Leukozytose und es treten keine unreifen eosinophilen Zellen im Blut auf. In seltenen Fällen kann es durch eine fast ausschließliche Vermehrung der eosinophilen Zellen zu einer starken Erhöhung der absoluten Leukozytenzahl kommen (12). Im allgemeinen sind die Werte des Differentialblutbildes in Prozentzahlen angegeben. Einen genauen Aufschluß über die Zusammensetzung der weißen Blutzellen pro mm^3 gibt jedoch nur die Errechnung der absoluten Zahlen (5), wie das aus unserem obenerwähnten Beispiel zu ersehen ist. Diese Hypereosinophilien sind Ausdruck einer übersteigerten allergischen Reaktionslage, bei der die allergische Eosinophilie ursächlich beteiligt sein kann.

Nach Schilling kann eine Eosinopenie durch eine Abwanderung von Eosinophilen in das Gewebe hervorgerufen werden, ebenso durch eine Aplasie oder Verdrängung der normalen Myelopoese im Knochenmark (29). Eine Eosinopenie wird am häufigsten in der ersten Phase im Verlauf von Infektionskrankheiten beobachtet. Eine deutliche Verminderung oder gar ein Fehlen von Eosinophilen finden wir bei hormonalen Erkrankungen, die mit einer vermehrten Ausschüttung von ACTH oder Nebennierenrindensteroiden einhergehen. In ähnlicher Weise wirken sich auch Streßsituationen eosinophilenvermindernd aus.

Nach Doenicke 1969 (19) sowie Doenicke und Lorenz war nach Propanidid eine vermehrte Zahl der Eosinophilen beschrieben (nicht publiziert). Es wurde die Hypothese getroffen, aber nicht unter experimentellen Bedingungen bestätigt, daß eosinophile Leukozyten für kurze Zeit Histamin speichern können (24).

Bei unserem Versuch ist bemerkenswert, daß es auch hier zu einer Abnahme der Eosinophilenzahl kommt. Eine Eosinopenie nach Thiopental wurde auch beschrieben (25). Nach 5 mg/kg KG Propanidid mit 10 sec Injektionsgeschwindigkeit vermindern sich die Eosinophilen bis zur 10. min um 50,2%, bei Gruppe B, in 60 sec appliziert, um 28,4% des Leerwertes. Auch bei langsamer Injektion des Propanidid in 100 sec kam es verspätet in der 15. min zu einem nicht starken signifikanten Abfall um 28,2% gegenüber dem Leerwert. Wodurch diese Eosinopenie verursacht wurde, kann im Rahmen unseres Versuches nicht geklärt werden. Zu vermuten wäre eine unspezifische Streßsituation durch die Narkose, die zur Ausschüttung von Corticosteroiden führen könnte.

4.1.4 Basophile

Die Basophilen gehören zu den kleinsten Granulozyten; sie leben nicht länger als einen Tag, sie produzieren Hyaluronidase und gerinnungshemmende Substanzen wie Heparin, und sie enthalten das menschliche Amin Histamin.

Eine enge Beziehung zu den Blutbasophilen weisen die Gewebsmastzellen (Heparinozyten) auf, sie finden sich vorwiegend im perivaskulären Bindegewebe. Im Vergleich zur Eosinophilie ist eine Basophilie viel seltener. Eine leichte bis deutliche Vermehrung der Basophilen sieht man bei Krankheitsbildern, die mit erhöhten Blutfettwerten einhergehen, so bei Diabetes mellitus, Nephrose und Myxödem.

Einer Verminderung der Basophilen kommt keine größere diagnostische Bedeutung zu. Bekannt ist sie bei Hyperthyreosen, in akuten Phasen von allergischen Reaktionen sowie manchmal nach Röntgenbestrahlungen (12, 13).

Die basophilen Granulozyten sind fast ausschließlich die Träger des Histamin im menschlichen Vollblut (20). Die Histaminkonzentration ist also abhängig von der absoluten Dichte der Basophilen. Der Nachweis der Freisetzung des pharmakologisch aktiven Plasmahistamin nach Wirkung eines Narkotikums ist sehr schwer, weil es durch die fast 100mal größere Konzentration der Histaminvorräte in den Basophilen verdeckt ist.

Bei Versuchen, durchgeführt von Lorenz, Doenicke et al., waren nach Propanidid-Applikationen die Histaminkonzentration und die Dichte der Basophilen im Vollblut ungleichmäßig verändert. Bei den Probanden der ersten Gruppe, die 50% der Versuchspersonen ausmachten, blieb der Gehalt an basophilen Granulozyten unverändert, aber es kam zu einem Histaminanstieg im Vollblut um 24 mg/ml. Dieses Histamin entspricht nicht dem freien pharmakologisch aktiv wirksamen Histamin, das in korpuskulären Elementen des Blutes, wie Erythrozyten und eosinophilen Granulozyten, gespeichert wird (21, 22, 24, 32). Nach 30 Minuten war das Histamin wieder erniedrigt. Bei der zweiten Gruppe war der Histaminspiegel im Vollblut nicht signifikant erhöht, aber die Anzahl der Basophilen war signifikant erniedrigt. Dabei kam es zur Erhöhung des Histamingehalts im Plasma um etwa 3 mg/ml, was normalerweise bei gesunden Personen die Stimulation der Magensaftsekretion und die Verminderung der basophilen Leukozyten im venösen Blutbild bewirkt; es reicht aber nicht zu pathologischen Kreislaufreaktionen (18).

Diese Histaminfreisetzung ist daher immer mit einer mehr oder weniger weitgehenden Degranulierung der Zellen gekoppelt. Beim Durchtritt durch die Zellmembran muß es aber nicht zu einer Lyse der Zelle kommen. Histaminaustritt durch die Zellmembran in einer gewaltigen Form kommt bei Anaphylaxie vor, einer Unterform der Allergie auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Das rasche Einsetzen der anaphylaktischen Reaktion ist durch die sofortige Verfügbarkeit des Histamin aus den Mastzellen erklärbar. Die volle Entwicklung der anaphylaktischen Reaktion dauert 15-30 min. Das frühe Abklingen dieser Reaktion resultiert aus der schnellen Inaktivierung des Histamin nach seiner Ausschüttung ins Gewebe. Bei schweren anaphylaktischen Reaktionen findet man immer eine Anzahl von geborstenen Mastzellen, wobei dann die Granula extrazellulär liegen (22). Bei Personen, die eine abnormale Korrelation zu Histaminvorräten oder Katabolismus aufweisen und bei Personen mit allergischen Diathesen kann es nach Propanidid zur Freisetzung einer großen Menge von Histamin im Plasma kommen, was starke Reaktionen, u. a. Kreislaufreaktionen hervorrufen kann (18).

Bei Injektion von 7 mg/kg KG Propanidid steigt nach Doenicke und Lorenz (17) der Histaminspiegel im menschlichen Vollblut bereits in der 3. und 6. min an und ist nach 10-20 min durchschnittlich um 30% erhöht. Auch nach 30 min kann er noch erhöht sein, wenn auch nicht mehr signifikant. Während der Narkose mit gleicher Dosis stieg der Plasmahistaminspiegel nach 6 min durchschnittlich um 230% an, nach der 30. min wurde der Ausgangswert wieder annähernd erreicht (17).

Nach Lorenz et al. (18) tritt nach einer Dosis von Propanidid, wie sie gewöhnlich zur Narkose benutzt wird, eine signifikante Plasmahistamin-Erhöhung auf etwa 350% der Norm ein. Der Maximalwert wird 5 min nach der Injektion erreicht. Auch hier ist nach 30 min der Plasmahistaminspiegel wieder auf den Ausgangswert gesunken.

Die von Doenicke et al. beschriebene Möglichkeit, daß auch Veränderungen des Blutbildes insbesondere der basophilen und eosinophilen Leukozyten als Hinweis für eine Histaminfreisetzung anzusehen sind, war bislang in der Literatur abgelehnt worden (17). Nach Propanidid (7 mg/kg KG) traten in manchen Fällen keine signifikanten Veränderungen im Differentialblutbild auf, in anderen Fällen kam es zur Vermehrung der Eosinophilen und Senkung der Basophilenzahl (19). Der Abfall ist aber von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig (11, 17).

Von der Applikationsdauer des Propanidid ist auch die Blutdrucksenkung und Magensaftsekretion abhängig. Bei einer Schußinjektion war die Magensaftsekretion mehr angeregt als nach einer langsamen Injektion; das Maximum der Sekretion war etwa nach 10 min, die basale Sekretion 30 min nach dem Injizieren erreicht. Wahrscheinlich setzt eine langsame Applikation wenig Plasmahistamin frei. Die Anregung und Bildung der Magensaftsekretion ist parallel zur Plasmahistamin-Konzentration (18,23). Der Blutdruck sank bei rascher Applikation stärker und für kürzere Zeit als bei langsamer. Histamin soll direkt an den Gefäßen angreifen (14, 17, 30).

In unseren Untersuchungen kamen wir zu einem Ergebnis, das bis jetzt noch nicht in der Literatur beschrieben war und lediglich als Hypothese galt. Die Wirkung des Propanidid auf die Änderung der basophilen Leukozyten verhält sich auf ähnliche Weise wie bei den Basophilen nach Applikation eines verwandten Kurznarkotikums, dem Thiopental. 5 mg/kg KG Propanidid bei Injektionsdauer von 10 sec führten unter unseren Versuchsbedingungen zu einem signifikanten Abfall in der 3. min auf 74,1%, aber auch in der 6. min auf 67,2% des Leerwertes. Nach der Applikation der gleichen Menge Propanidid in 60 sec kam es zu einem hochsignifikanten verspäteten Abfall bis zur 10. min auf 55,9% des Leerwertes und dann zu einem signifikanten Anstieg der Anzahl der basophilen Zellen.

Bei einer Verlängerung der Injektionszeit auf 100 sec - bei gleicher Menge des Narkotikums - war keine signifikante Änderung der Basophilenzahl zu verzeichnen.

Eine Möglichkeit, dies zu erklären, ergibt sich bei der Betrachtung der Konzentrationsverhältnisse des Narkotikums im Erfolgsorgan, also im Blut, in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit. Doenicke stellte fest, daß die Konzentration von Propanidid im Blut nach schneller Injektion 2,5mal größer ist als nach langsamer Injektion der gleichen Menge. Auch die Konzentration im Muskelgewebe ist nach der Schußinjektion größer, und zwar doppelt so hoch als nach langsamer Injektion (11,31).

Nach schneller Injektion ist der nicht an Plasmaprotein gebundene Anteil des Pharmakons größer als nach der langsamen. Nur dieser freie Wirkstoffanteil diffundiert in das Gehirn und kurze Zeit später, entsprechend der Durchblutungsgröße, auch in andere lebenswichtige Organe (11, 31, 33). Nach sog. Propanidid-Schußinjektion (5 sec) ist der Konzentrationsanstieg und -abfall stärker und schneller, da ungebundenes Propanidid vermehrt in das Gewebe gelangen kann (im Serum ist nach 15 min keine

Konzentration mehr nachweisbar) und die Hemmung des Propanidid-spaltenden Enzyms (Pseudocholinesterase) ist stärker.

Die Tatsache, daß 5 mg/kg KG Propanidid in 10 sec zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Basophilen um 32,7%, in 60 sec um 44,0% und damit zu einer Histamin-freisetzung führen (17,23), während bei der gleichen Dosis in 100 sec keine meßbare Änderung der Basophilenzahl auftritt, könnte als Hinweis dafür angesehen werden, daß eine langsame Applikation des Narkotikums für den Patienten, vor allem in Bezug auf die durch Histamin verursachten Nebenwirkungen, schonender ist. Nach Doenicke ist bei Applikationsdauer von 100 sec die Verteilung langsamer, die Konzentrationswelle flacher und zeitlich um 6 min verschoben. Auch die Enzym-Hemmung setzt parallel zum Anstieg der Propanidid-Serum-Konzentration verzögert ein. Entsprechend der längeren aber geringeren Konzentrationswelle kommt es nicht zu so tiefen EEG-Stadien wie nach einer schnellen Injektion (11,31). Aus unseren Ergebnissen ist zu erkennen, daß die Höhe des Basophilenabfalls deutlich von der Injektionsgeschwindigkeit abhängt. Weil es bei keiner der Versuchspersonen zu den geringsten Anzeichen einer anaphylaktischen Reaktion gekommen ist, kann man annehmen, daß der Abfall der basophilen Zellen auf Grund einer direkten chemischen Wirkung des Propanidid auf die Zellen durch Lysis zustandekommt. Durch die damit erfolgende Ausschüttung kleinerer Mengen Histamin könnte auch die in unserem Versuch entstandene Leukopenie erklärt werden.

Dieses freigesetzte Histamin aus den Mastzellen ist zu unterscheiden von induziertem Histamin im Bereich der Endothelzellen, das bei allergischen Prozessen vermehrt gebildet wird, und das durch kein Antihistaminikum in seiner Wirkung blockiert wird. Hier helfen nur Glukocorticoide, die eine vermehrte Bildung von Histamin verhindern (11,17).

4.1.5 Lymphozyten

Die Lymphozyten werden im lymphatischen Gewebe, in erster Linie in den Lymphknoten und der Milz gebildet. Ihre Funktion als Mikrophagen ist ganz gering, sie produzieren Antikörper, γ -Globulin, eine Substanz, die bei der Infektionsabwehr beteiligt ist. Diese wichtige Funktion erfolgt im RES der Lymphknoten, der Milz, der Leber und des Knochenmarks. Inwieweit zirkulierende Zellen an der Antikörperbildung

beteiligt sind, steht noch offen (13). Beim Abbau der Lymphozyten im lymphatischen Gewebe werden die Antikörper frei und auf lymphatischem Wege erreichen sie den Kreislauf. Die Lymphozyten scheiden außer Kathepsin die Lipase ab und besitzen somit die Fähigkeit, Fett aufzulösen. Sie geben keine Oxydase-Reaktion.

Die Lymphozyten erscheinen vor allem bei chronischen Entzündungen, wo sie regelmäßig im Verlauf der letzten Phase -der lymphozytären Heilphase- ausgeprägt sind. Gewisse bakterielle Infekte gehen in der Phase der maximalen Antikörperbildung ebenfalls mit einem Anstieg der Lymphozyten einher. Bei der Beurteilung und differentialdiagnostischen Bewertung von Lymphozyten spielt das Lebensalter des Patienten eine wesentliche Rolle. Im Kindesalter besteht eine sehr starke Reaktionsfähigkeit des lymphatischen Systems mit einer deutlichen Neigung zur Lymphozytose.

Lymphozytopenien finden sich regelmäßig in der ersten Phase des Infektes, also in der "akuten Kampfphase" nach Schilling, wie man sie überhaupt in allen Streß-Situationen, ebenso wie bei allen Formen von Hyperkortizismus und bei therapeutischer ACTH-Gabe findet (29).

Für diese Annahme würden auch die Verhältnisse bei den Lymphozyten sprechen, die in unseren Versuchen bei allen der drei betreffenden Versuchsgruppen nach verschiedener Applikationsdauer des Propanidid gleichartige Reaktionen zeigten: Eine übereinstimmende Abnahme der Lymphozyten, die auch nach 30 min bei allen Probanden noch immer signifikant war.

4.1.6 Monozyten

Die Herkunft der Monozyten ist noch umstritten. Während zahlreiche Hämatologen sie als Abkömmlinge des RES betrachten, setzt sich neuerdings mehr die Vorstellung durch, wonach sie ebenfalls im Knochenmark gebildet werden und von der Granulopoese abstammen. Zirkulierende Monozyten phagozitieren aktiv größere Elemente als die Granulozyten, z.B. Pigmente und Blutparasiten. Sie sind Makrophagen und haben Aufräum- und Transportfunktion. Monozyten werden wahrscheinlich von Gewebsmakrophagen abgebaut (16).

Eine Vermehrung der Monozyten findet sich regelmäßig als zweite Phase der biologischen Leukozytenkurve von Schilling im Verlauf von Infekten, d.h. in der "monozytären Überwindungsphase" (29). Daneben sind zahlreiche Krankheiten bekannt, bei denen

eine langdauernde Vermehrung der Monozyten vorkommt und differentialdiagnostisch bedeutungsvoll sein kann.

Nach unseren Ergebnissen reagierten die Monozyten ähnlich wie die Lymphozyten. Es kam bei allen drei Gruppen ebenfalls zu einer Zellzahl-Abnahme, allerdings zu einer schneller abklingenden, und nur bei der Gruppe B, d.h. Injektionszeit 60 sec, blieben die Monozyten noch nach 30 min um 30,3% des Leerwertes signifikant erniedrigt.

Ebenso wie bei den Eosinophilen könnte der Abfall der Lymphozyten und Monozyten, der sich bei allen Versuchsgruppen zeigte, durch eine Corticosteroidausschüttung infolge einer unspezifischen Streßwirkung der Narkose verursacht worden sein. Um darüber Klarheit zu erhalten, müßte eine neue Untersuchungsreihe durchgeführt werden. Ob zwischen der vermehrten Corticosteroidausschüttung und der Freisetzung von Histamin ein Zusammenhang besteht, muß hier ebenfalls ungeklärt bleiben.

4.1.7 Die Zellarten im Überblick

Die signifikanten Reaktionen der einzelnen Zellarten auf 5 mg/kg KG Propanidid ergaben kurz zusammengefaßt folgendes Bild:

- Abfall der Segmentkernigen nach 60 sec und 100 sec Applikationszeit
- Abfall der Basophilen nach 10 sec und 60 sec Applikationszeit
- Abfall der Eosinophilen nach 10 sec und 60 sec Applikationszeit
- Abfall der Lymphozyten nach 10 sec, 60 sec und 100 sec Applikationszeit
- Abfall der Monozyten nach 10 sec, 60 sec und 100 sec Applikationszeit

4.2. Veränderungen nach Atropin, Biseco und Humanalbumin

Im Anschluß an unsere Versuche wurde überprüft, ob evtl. schon nach Atropin und Plasmaexpander eine Änderung des Differentialblutbildes eintritt.

Podlesch und Zindler empfahlen, Propanididnarkosen nicht ohne Atropin als Prämedikation zu applizieren. Nach Propanidid ohne Prämedikation trat in einigen Fällen eine Bradykardie auf, die nach Injektion von Atropin sofort verschwand.

Nach Atropin sind keine Blutbildänderungen bekannt. 1966 wurde nach Atropin als Prämedikation in 10% der Fälle eine Apnoe (20) und eine Reduzierung der Magensaftsekretion um etwa 30% (28) beschrieben.

Unsere Ergebnisse, gemessen bei fünf Probanden, ergaben keine signifikante Änderung der Gesamtleukozyten. Bei den Basophilen war ein Abfall auf 60,2%, bei den Monozyten auf 64,5% festzustellen.

Der operative Volumenersatz mit Humanalbumin und Serumkonserven begann erst im Jahre 1969 (26). Während die Proteine der Albuminkonserven zu 85% Albumine enthalten, besteht bei den Serumkonserven ein physiologisches Verhältnis zwischen Albumin und Globulin (Albumin 53-65%). Die wichtige Funktion des Albumin ist die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes, die Globuline haben hauptsächlich Transportfunktion; ein kleiner Teil der Globuline ist noch in ihrer Funktion unklar. Weil die signifikanten Veränderungen der einzelnen Zellarten fast ausschließlich nach Applikation von Biseco zustande kamen, könnte dies durch eine Reaktion mit Globulinen, aber genauso gut auch auf Grund einer Verschiebung der extra- und intrazellulären Flüssigkeit entstanden sein. Diese Volumenänderungen benötigen aber zusätzliche Bestimmungen von Hämatokrit, Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration, um einige aussagekräftige Rückschlüsse zu gestatten.

Es muß darauf hingewiesen werden, daß nur drei Versuchspersonen eingeplant werden konnten, eine Anzahl, die zu gering ist, um über den qualitativen Befund hinaus eine statistisch fundierte Aussage über die Blutbildänderung zu machen.

Nach 40 ml Biseco resultierte ein Abfall der Gesamtleukozyten auf 80,4% des Ausgangswertes, bis zur 60. min nach der Applikation war der Ausgangswert wieder erreicht. Aus den Mittelwerten der Probanden ergaben sich folgende signifikante Änderungen:

- Abfall der Segmentkernigen auf 93,4%
- Abfall der Eosinophilen auf 67,3%
- Abfall der Lymphozyten auf 65,7%

Nach 40 ml Humanalbumin war bei den Gesamtleukozyten kein signifikanter Abfall nachweisbar. Bei einzelnen Zellarten traten diese Änderungen auf:

- Abfall der Segmentkernigen auf 92,4%
- Abfall der Monozyten auf 67,1%.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Propanidid, ein barbituratfreies intravenöses Kurznarkotikum, wurde in einer Dosierung 5 mg/kg KG an freiwilligen Versuchspersonen mit der Applikationsdauer von 10, 60 und 100 sec untersucht. Die Probanden erhielten als Prämedikation 0,5 mg Atropin.

Die Veränderungen der Blutvariablen - Gesamtleukozyten, Polysegmentierte, eosinophile und basophile Leukozyten, Lymphozyten sowie Monozyten - wurden statistisch mit Hilfe des Student-t-Tests für gepaarte Werte ausgewertet. Die Ergebnisse bestätigen, daß Propanidid ein Histaminliberator ist. Dafür sprechen vor allem der Abfall der Basophilen und die Abnahme der Gesamtleukozyten.

Die vor Beginn der Arbeit gestellte Frage nach einer Abhängigkeit der Histaminfreisetzung und dadurch der Blutbildänderung von der Injektionsgeschwindigkeit des Propanidid, kann positiv beantwortet werden. Die gleiche Dosis, die bei langsamer Injektion keine Basophilenreaktion hervorrief, führte bei Schußinjektion zu einer signifikanten Abnahme der Basophilen. Daraus kann ein Hinweis für die Art der Applikation des Propanidid gegeben werden: Eine langsame Injektion ist, vor allem in Bezug auf die durch Histamin verursachten Nebenwirkungen, für den Patienten schonender.

Die Abnahme der Eosinophilen, Lymphozyten, aber auch der Monozyten in unserem Versuch könnte für eine Corticosteroidausschüttung infolge einer unspezifischen Streßwirkung der Narkose sprechen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. EICHLER, J.: Die Anwendung eines neuen Kurznarkotikums in Klinik und Poliklinik. *Actuelle Chirurgie* 4, (1966)
2. Laboratoriumsdiagnostik. Deutsch, E., Geyer, G., Berlin 1969, 207
3. Dissertationsarbeit München, 1973: Schmidinger, K.
4. PODLESCH, I. und MORGENSTERN, K.: Propanidid-Kurzarkosen bei therapeutischen und diagnostischen Eingriffen in der Chirurgie. *Ther. Ber.* 1, (1967)
5. Labor-Methoden des praktischen Arztes. E. Merk A.G. Darmstadt 1968, 17-23
6. Statistik, Olivetti Programma 101. Statistische Programmsammlung, 216
7. FREY, R. und NOLTE, H.: Moderne Narkose - Verfahren - Möglichkeiten und Indikationen, *Ther. Ber.* 12, (1967)
8. DOENICKE, A., GÜRTNER, Th., KUGLER, A., SCHELLENBERGER, U., SPIESS, W., HORATZ, K., FREY, R. und ZINDLER, M.: Die intravenöse Kurzarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol^R), Springer Verlag, Berlin (1965), 119
9. HOFFMEISTER, F.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsdauer von Kurzarkotika. *Ther. Ber.* 1, 17 (1967)
10. DOENICKE, A.: General Pharmacology of Propanidid. *Acta anaesth. Scandinav.*, Supplementum XVII, 21, (1965)
11. DOENICKE, A.: Sechsjährige Klinikerfahrungen mit Epontol zur Einleitung der Allgemeinanaesthesie. Vortrag 26.6.71 Universität Genf und 27.4.71 Universität Antwerpen.
12. BEGEMANN, H. und HARWERTH, H.G.: Praktische Hämatologie Stuttgart 1971
13. BÜHLMANN, A.A. und FROESCH, E.R.: Pathophysiologie. 100, Springer 1972
14. HARRFELDT, H.P.: Technik und Erfahrungen bei 2700 Kurzarkosen mit Propanidid. Vortrag auf der Arbeitstagung der Dtsch. Ges. f. Anaesthesie am 25.1.64

15. LAUWERS, P., van de WALLE, J.: Auswertung von Bayer 1420, einem neuen intravenös verabfolgten Anästhetikum. *Acta anaesth. belg.* 15, Nr. 1, 30 (1964)
16. WRIGHT, S.: *Applied Physiology*. 122-127 London 1965
17. DOENICKE, A. und LORENZ, W.: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen. *Biochemische und klinische Aspekte. Der Anaesthesist* 19, 413 (1970)
18. LORENZ, W., DOENICKE, A., MEYER, R., REIMANN, H.J., KUCHE, J., BARTH, H., GEESING, H., HUTZEL, M. and WEISSENBACHER, B.: An Improved Method for the Determination of Histamine Release in Man: Its Application in Studies with Propanidid and Thio-pentone. *European Journal of Pharmacology* 19, 180 (1972)
19. DOENICKE, A.: Histamin und Antihistamin. Symposium over Propanidid, Leuven, 18.10.1969, 29
20. GRAHAM, H.T., LOWRY, O.H., WHEELWRIGHT, F., LENZ, M.A. and PARISH, H.H.Jr.: Distribution of Histamine among Leucocytes and Platelets. *Blood* 10, 467 (1955)
21. CODE, D.F., HURN, M.M. and MITCHELL, R.G.: Histamine in human Disease. *Mayo Clin. Proc.* 39, 715 (1964)
22. MACHER, E.: Klinik der anaphylaktischen und allergischen Hautreaktionen. *Med. Welt* 23, 22 (1971)
23. LORENZ, W., DOENICKE, A., FEIFEL, G., MESSMER, K., MEIER, R., BENNESCH, L., BARTH, H., KUSCHE, J., HUTZEL, M., WERLE, E.: Histamine Release in Man by Propanidid, Gelatine, Histalog, Pentagastrin and Insulin, Naunyn - Schmiedebergs Arch. *Pharmak.* Bd. 266, 4, 5, 396 (1970)
24. LORENZ, W. and WERLE, E.: Occurrence, Distribution and subcellular Localization of Histamine in Man, Animals and Plants. *Intern. Encycl. Pharmacol. Therap.* Section 74, (1971)
25. Dissertationsarbeit München 1973: Neumeier, A.
26. LUTZ, H., PETER, K.: Untersuchungen zur Therapie mit Volumenersatz-lösungen. *Z. ges. exp. Med.* (1971)
27. SARCINELLI, L., ASCOLI, V.: Erste klinische Erfahrungen mit dem neuen intravenösen Narkotikum Propanidid. *Acta Anaesth.* 17, Nr. 2, 145 (1966)

28. IVY, A.C. and BACHRACH, W.H.: Physiological Significance of the Effect of Histamine on gastric Secretion. Handbook Exptl. Pharmacol. Vol. 18/1, 810, (1966)
29. SCHILLING, V.: Praktische Blutlehre. G. Fischer Stuttgart (1959)
30. FELIX, W. und MATTES, P.: Blutdrucksenkung durch Histamin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u. exp. Path. 255, 453 (1966)
31. DOENICKE, A., KRUMEY, I., KUGLER, J. und KLEMPA, J.: Experimental Studies of the Breakdown of Eponol: Determination of Propanidid in human Serum. Brit. J. Anaesth. 40, 415 (1968)
32. LORENZ, W., SCHAUER, A., HEITLAND, St., CALVAER, R. und WERLE, E.: Biochemical and Histochemical Studies on the Distribution of Histamine in the Digestive Tract of Man, Dog and Other Mammals. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 265, 81 (1969)
33. SPIESS, W. und DOENICKE, A.: Moderne Kombinationsnarkose. Prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung. 3, 140 (1968)
34. FIGUEROA de, L.: Klinische Anwendung des Anästhetikums Propanidid in der kleinen Chirurgie. These med. Guatemala, (1968)
35. LAWIN, P.: Frage: "Sind Komplikationen nach Kurznarkosen mit Eponol bekannt?" Z. prakt. Anaesth., 3, No. 4, 341 (1968)
36. HORATZ, K.: Die Anästhesie bei kleinen chirurgischen Eingriffen in der Sprechstunde des praktischen Arztes. Landarzt 44, Nr. 14, 677 (1968)
37. MESSMER, K., LORENZ, W., SUNDER-PLASSMANN, L., KLOEVEKORN, W.P. and HUTZEL, M.: Histamine Release as Cause of Acute Hypotension Following Rapid Colloid Infusion. A preliminary report was presented at the 4th Congress of the European Society for Experimental Surgery in Davos, Switzerland, April 1968

An dieser Stelle danke ich herzlich

Herrn Prof. Dr. A. DOENICKE

für das Überlassen des Themas und die stets freundliche Beratung bei der Ausarbeitung

Herrn Prof. Dr. F. HOLLE

für die Übernahme des Korreferats

Frau H. LEMCKE, geb. Bezecny

für ihre ausgezeichnete Hilfe bei der Durchführung der Experimente

LEBENS LAUF

Am 11. 5. 1943 wurde ich, Leona Niedermeier, geb. Götz als Tochter des Kleiderfabrikanten Leo Götz und seiner Ehefrau Vlasta in Proßnitz/Mähren geboren. Seit Dezember 1974 bin ich mit dem Systemanalytiker Werner Niedermeier verheiratet.

- | | |
|-------------|---|
| 1949 - 1954 | Grundschule in Proßnitz |
| 1954 - 1960 | Gymnasium in Proßnitz,
Abschluß mit dem Abitur |
| 1960 - 1962 | Heilschule für Rehabilitation in Ostrava |
| 1962 - 1967 | Krankengymnastikschwester an der Univeritätsklinik
Olmütz, daneben seit 1964 Medizin-Fernstudium |
| 1967 - 1968 | Vollzeitstudium an der Universität Olmütz bis
zum Physikum |
| 1968 - 1969 | Nach Emigration Krankengymnastikschwester
am Royal Bath Hospital in Harrogate/England |
| 1970 - 1974 | Deutschkurs und anschließend Fortsetzung
des Medizinstudiums an der Ludwig-Maxi-
milians-Universität München,
Staatsexamen im Dezember 1974. |



